FACULTE DE MEDECINE DE DIJON

Année 1976 - Numéro 10

LE RHABDOMYOSARCOME ALVEOLAIRE

ETUDE ANATOMO-CLINIQUE

A PROPOS DE DEUX OBSERVATIONS

T H E S E

présentée

à la Faculté de Médecine de DIJON

et soutenue publiquement le 22 janvier 1976

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

BALLAND Michel

né le 29 mai 1947

à Saint-Broingt-le-Bois
(Haute-Marne)

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546819_0019

FACULTE DE MEDECINE DE DIJON

Année 1976 - Numéro

LE RHABDOMYOSARCOME ALVEOLAIRE

ETUDE ANATOMO-CLINIQUE

A PROPOS DE DEUX OBSERVATIONS

T H E S E

présentée

à la Faculté de Médecine de DIJON

et soutenue publiquement le 22 janvier 1976

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

BALLAND Michel

né le 29 mai 1947

à Saint-Broingt-le-Bois
(Haute-Marne)

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

PERSONNEL DE LA FACULTE

M. J.B. BOUHEY	: Doyen
M. A. MARIN	: Assesseur
M. R. PUTELAT	: Assesseur
M. J.P. DIDIER	: Assesseur
M. J. GUERRIN	: Assesseur

M. J. GUYOT : Professeur honoraire
M. F. BARON : Professeur honoraire
Melle G. PALLOT : Professeur honoraire

Professeurs titulaires

Anatomie et organogénèse : P. BARRY
Biochimie : P. PADIEU
Biophysique : P. GAILLIARD
Carcinologie : F. CABANNE, Doyen Honoraire
Clinique chirurgicale : H. VIARD
Clinique médicale : P. CORTET
Clinique obstétricale et gynécologique : J. JAHIER
Clinique médicale infantile : M. ALISON
Clinique neuropsychiatrique : J. BALLIVET
Hépatologie - gastro entérologie : Cl. KLEPPING
Histologie, : G. RUCART
Maladies infectieuses : F. DESTAING
Médecine légale et toxicologie : A. MARIN
Pathologie chirurgicale : C. FERRY
Pathologie médicale : R. PUTELAT
Physiologie : J. KLEPPING
Sémiologie médicale : J.B. BOUHEY

Professeurs sans chaire

Anatomie pathologique : R. MICHIELS
Biochimie : J. DEDREUX
Chirurgie générale : P. AUPECLE
Médecine préventive et Santé publique, Hygiène : M. CARON
Parasitologie : Mme Y. ROUGET
Radiologie (Radiodiagnostic) : J.P. MABILLE

Maîtres de Conférences agrégés

Anatomie § Organogénèse : J.M. AUTISSIER
Anesthésiologie : B. CAILLARD
Carcinologie : J. GUERRIN
Chirurgie générale :
S. BRIET
G. PIGANIOL
Gynécologie § Obstétrique :
J. SALASC
J.P. FELDMAN
Hématologie et Maladies du sang : A. DUZER
Médecine expérimentale, Immunologie : F. MARTIN
Médecine interne :
M. GAUDET
P. LOUIS
Néphrologie : G. RIFLE
Neurochirurgie : A. THIERRY
Neurologie : A. DUMAS
Orthopédie, Traumatologie, Chirurgie plastique et reconstructive :
P. GRAMMONT
Parasitologie : P. CAMERLYNCK
Pédiatrie § Génétique médicale : J.L. NIVELON
Pharmacologie : A. ESCOUSSE
Physiologie : J.P. DIDIER

Pneumologie, Phtisiologie : L. JEANNIN
Radiologie, radiodiagnostic :
M. WEILLER
D. BINNERT
Radiologie, radiothérapie : J. Cl. HORIOT
Rhumatologie : J. STRAUSS

Agrégés libres

Dermatologie, Vénéréologie : J.L. CHAPUIS
Ophtalmologie : P.G. MOREAU
Urologie : R. GAYET

- - - - - - - - -

La Faculté de Médecine de Dijon déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

- - - - - - - - -

J U R Y D E L A T H E S E

Président : Monsieur le Professeur Cl. KLEPPING

Membres : Monsieur le Professeur R. MICHIELS
Monsieur le Professeur P. AUPECLE
Monsieur le Professeur Agrégé J. GUERRIN

A MA FEMME

A MES ENFANTS

A MES PARENTS

A MES BEAUX - PARENTS

A TOUTE MA FAMILLE

A TOUS MES AMIS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur Cl. KLEPPING

Nous le remercions de l'honneur qu'il nous a fait
en acceptant la présidence de cette thèse.

Qu'il trouve ici l'hommage de notre respectueuse gratitude
et le témoignage de notre profond respect.

A Monsieur le Professeur R. MICHIELS

Nous le remercions de ses conseils et
d'avoir bien voulu mettre à notre disposition
les documents du Laboratoire d'Anatomie Pathologique.

A Monsieur le Professeur Agrégé J. GUERRIN

Qu'il trouve ici l'expression de nos remerciements
pour l'aide qu'il nous a apporté.

AUX MEMBRES DE NOTRE JURY

Qu'ils trouvent ici l'hommage de
notre respectueuse gratitude.

P L A N

INTRODUCTION

HISTORIQUE

PRESENTATION DES OBSERVATIONS

ETUDE CLINIQUE

ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE

ASPECTS EVOLUTIFS

METHODES ET INDICATIONS THERAPEUTIQUES

CONCLUSIONS

BIBLIOGRAPHIE

" Ils apparaissent chez l'enfant, l'adolescent, le jeune adulte, Ils évoluent avec une extrême rapidité, se propageant d'abord aux ganglions régionaux, puis se généralisant. Ils tuent le plus souvent en moins d'un an, parfois en quelques mois, de sorte qu'on peut les ranger parmi les néoplasmes les plus meurtriers de l'espèce humaine "

Joseph Luc RIOPELLE M.D

INTRODUCTION

Si l'existence du rhabdomyosarcome est connue depuis longtemps, le rhabdomyosarcome alvéolaire ne fut mis en évidence qu'en 1956 par RIOPELLE et THERIAULT. Cette tumeur musculaire maligne de structure alvéolaire est heureusement fort rare, car elle est sans doute l'une des plus meutrières de l'espèce humaine. Son autonomie anatomopathologique est actuellement admise par la plupart des auteurs, mais son traitement, du fait de sa rareté, n'est pas encore nettement codifié.

Deux cas de rhabdomyosarcome alvéolaire récemment traités, l'un au Centre Georges François LECLERC en 1968 dans le service de médecine du Professeur GUERRIN, l'autre au Centre Hospitalier Régional de DIJON en 1973 dans le service de médecine du Professeur KLEPPING C., nous ont incité à entreprendre leur étude.

Ces deux cas et ceux trouvés dans la littérature médicale nous serviront, après un rappel historique, à présenter leurs principaux aspects anatomocliniques et à entrevoir les diverses possibilités thérapeutiques qui leur sont actuellement opposables.

CHAPITRE I

H I S T O R I Q U E

Les rhabdomyosarcomes alvéolaires sont connus depuis 1956, date à laquelle RIOPELLE et THERIAULT (44) les ont isolés de tumeurs jusque-là inclassables ou mal classées, pour les intégrer dans le groupe des tumeurs malignes du muscle strié.

Avant cette période de reconnaissance, les rhabdomyosarcomes ont fait l'objet de nombreuses publications, mais très peu mentionnent l'aspect alvéolaire que peuvent prendre certains de ces néoplasmes.

C'est en 1929 que MONTPELLIER (37), résumant une observation de BURGESS (6) dans un important mémoire consacré aux tumeurs du muscle strié, rapporte pour la première fois la relation pouvant exister entre certains sarcomes de structure alvéolaire et les rhabdomyosarcomes. Il remarque également dans une observation de STULZ, LLISS et FONTAINE (50) de 1923, l'aspect franchement alvéolaire de la récidive d'un myosarcome de l'avant-bras.

En 1937, CAPPELL et MONTGOMERY (8) remarquent à leur tour l'architecture alvéolaire de certaines métastases ganglionnaires dans l'un de leur cas de rhabdomyome malin et insistent sur la possibilité de confusion avec un épithélioma mal différencié.

Malgré ces remarques sur la possibilité de rencontrer des structures inhabituelles dans certains rhabdomyosarcomes, certains auteurs de travaux d'ensemble sur les tumeurs des muscles striés n'y font pas allusion comme MEYENBURG (35) puis EWING (17).

HERZOG (21) en 1944 mentionne l'architecture alvéolaire d'un sarcome myogéne parostal. Cette disposition lui fait rejeter le diagnostic de sarcome d'EWING des parties molles. Il ne soupçonne pas l'origine musculaire possible de la tumeur et porte le diagnostic de sarcome réticulaire.

Par la suite, d'autres auteurs de travaux d'ensemble

sur les tumeurs du muscle strié, comme STOUT (49) en 1946 et 1953 et WILLIS (56) en 1953 n'y font pas allusion.

C'est en 1956 que RIOPELLE et THERIAULT frappés par l'affinité anatomoclinique de ces tumeurs alvéolaires, en regroupent six, et s'aidant du matériel de l'autopsie de quatre de leurs cas, les isolent et les rattachent aux sarcomes rhabdopoïétiques de P. MASSON.(34)

La même année en effet, cet auteur différencie deux groupes principaux dans les rhabdomyosarcomes: les uns rhabdolytiques proviennent de la prolifération d'éléments dégénératifs, les autres, rhabdopoïétiques, de la prolifération de restes du blastème myogéne.

En 1958, HORN et ENTERLINE (25) confirment l'entité anatomoclinique de ce sarcome et ajoutent 8 observations dans une première étude, puis une neuvième quelques mois plus tard. ENTERLINE et HORN (15).

DELARUE et CHOMETTE (11) en 1960, sans contester l'autonomie biologique et morphologique du rhabdomyosarcome alvéolaire, rapportent l'observation d'une tumeur présentant un aspect de transition entre les sarcomes rhabdopoïtiques et le rhabdomyosarcome alvéolaire.

La même année, AURIOL et CESARI (3) font part de l'étude d'une tumeur immature rhabdopoïétique dont les différents foyers de métastase témoignent d'une rhabdopoïése à des stades divers, seule la métastase éthmoïdale présente l'aspect caractéristique alvéolaire.

Puis les observations rapportées dans la littérature médicale se multiplient.

PATTON et HORN (38) en 1962 retrouvent 4 observations

dans une série de 30 rhabdomyosarcomes. La même année, GOGUET, LAGARDE, MOLLARET et GUENNEC (19) relatent une observation intéressante. DITO et BATSAKIS (12), dans une importante revue de 170 rhabdomyosarcomes de la tête et du cou, signalent une seule tumeur de type alvéolaire. RUIZ et ses collaborateurs (46) ajoutent à leur tour une observation, PORTEFIELD et ZIMMERMAN (41) en rapportent neuf dans une revue d'ensemble de 55 rhabdomyosarcomes de l'orbite.

En 1963, ALBORES-SAAVEDRA, MARTIN et SMITH (2) rapportent 7 cas dans une statistique de 35 rhabdomyosarcomes. Ils tentent un traitement chimiothérapique et obtiennent quelques résultats de courte durée.

En 1969, 116 nouveaux cas de rhabdomyosarcome alvéolaire vont être décrits.

CABANNE et GUERRIN (7), à propos d'une observation de tumeur généralisée, évoquent l'intérêt possible d'une chimiothérapie au long cours suivie, en complément du traitement radio-chirurgical, d'une immunothérapie. Cette observation à fait l'objet du mémoire d'anatomie pathologique de VIRY B. (53) à DIJON. MIKULOWSKI et BERGE (36) rapportent les trois premiers cas de la littérature scandinave et mentionnent, pour la première fois, une survie de 4 ans chez un jeune enfant. TISON, PAOLUCCI et ROSITO (52) puis CORDARO, FIUMARA etGRASSO (9) observent également un cas intéressant. ENZINGER et SHIRAKI (16), à la suite d'importantes recherches remontant à 1944, publient une étude statistique sur 110 rhabdomyosarcomes alvéolaires comprenant les 6 observations de POTENZA et WINSLOW (42) et 6 observations de PORTEFIELD.

En 1970, SUTOW et ses collaborateurs (51) incluent 20 nouveaux cas dans une étude pronostique de 78 rhabdomyosarcomes de l'enfant

La liste des observations et des études sur le

rhabdomyosarcome alvéolaire ne va pas cesser d'augmenter jusqu'à nos jours.

FEROLDI et LESBROS (18) font part en 1971 de 2 observations. La même année, MALEK et ses collaborateurs (33) publient une intéressnte observation d'un rhabdomyosarcome alvéolaire du rein chez un enfant de 20 mois. EHRLICH, HASS et KIESEWETTER (14) analysent 150 rhabdomyosarcomes de l'enfant parmi lesquels se trouvent 10 tumeurs de type alvéolaire. LAVNIKOVA et ses collaborateurs (31) relatent une observation et HARMAN, Mc CABE et DEVITT (20) une autre.

En 1972, SHAPIRA, MICHEAU et JUNIEN (47) étudient les enzymes de deux rhabdomyosarcomes alvéolaires et montrent la tendance à la dédifférenciation de l'équipement enzymatique de ces tumeurs, et surtout,la répartition de type embryonnaire des isozymes.

La même année, SCHUSTER, FERGUSON et MARSHALL (48) présentent 2 autres cas où seule l'utilisation du microscope électronique a permis de poser le diagnostic correct. BAILEY, LAWRENCE (4) puis KAHN (29) vont à leur tour observer une de ces tumeurs et la verser au dossier. DECIS (10), lors de sa thése sur les rhabdomyosarcomes, rapporte également un sarcome de type alvéolaire.

PRATT et ses collaborateurs (43) en 1973, dans une étude des métastases cardiaques de 8 rhabdomyosarcomes de l'enfant, en dénombrent 2 dont l'origine est imputable au rhabdomyosarcome alvéolaire. Ils décrivent les particularités électrocardiographiques que celles-ci peuvent entraîner et soulignent la corrélation existant entre ces métastases cardiaques et les foyers osseux.

La même année, BELTER et NATVIG (5) publient un des rares cas où la survie est supérieure à 4 ans. DONALDSON, CASTRO, WILBUR et JESSE (13) soulignent l'intérêt d'un traitement systématique associant la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie. Ils ne notent aucune différence pronostique pour les 4 rhabdomyosarcomes alvéolaires inclus parmi les 25 rhabdomyosarcomes de l'enfant que comporte leur étude. HOLTON (23), toujours la même année, arrive

aux mêmes conclusions dans une étude comprenant également 4 néoplasmes de type alvéolaire. JAFFE et ses collaborateurs (27) mentionnent 11 de ces cancers dans leur analyse de 61 rhabdomyosarcomes de l'enfant mais n'obtiennent pas ces résultats prometteurs. PERENNES (39) rapporte un cas intéressant dans sa thése sur huit observations de rhabdomyosarcome de l'adulte.

Plus récemment, WARNER et KELLY (54) en 1974, puis MAKISHIMA et ses collaborateurs (32) relatent les deux dernières observations.

CHAPITRE II

P R E S E N T A T I O N D E S O B S E R V A T I O N S

Nous disposons de deux observations cliniques comme base de cette étude.

La première, que nous a aimablement confié le Professeur KLEPPING C., provient de son service au Centre Hospitalier Régional de DIJON.

La seconde, qui a déjà fait l'objet d'une publication, nous a été remise par les bons soins du Professeur GUERRIN, du Centre Georges François LECLERC à DIJON.

Nous exposerons tour à tour ces deux observations.

I. PREMIERE OBSERVATION. (Centre Hospitalier Régional de DIJON)

Dossier n° 73.521 H

Le 28 août 1973, le jeune Frédéric R..., lycéen de 17 ans est hospitalisé dans le service du Professeur KLEPPING pour adénopathies du creux inguinal droit, asthénie, amaigrissement, fébricule et négativation du B.C.G.

Dans les antécédents de ce malade, nous ne retenons que la mise à plat d'un abcès antéro-latéral gauche du cou en février 1963. Le B.C.G. a été fait à 7 ans, le contrôle était positif.

C'est en janvier 1973 que cet adolescent voit s'installer une adénopathie inguinale droite, isolée, sans manifestation douloureuse. L'état général est alors excellent. Aucune cause ne peut être mise en évidence. Cette adénopathie augmente progressivement de volume et, en juin 1973 appaissent des douleurs lombaires et une petite asthénie. En juillet 1973, une deuxième adénopathie s'installe, accolée à la première. Un mois plus tard, le malade a maigri de 6 kgs et la courbe thermique oscille entre 37°3 et 38°2

L'examen d'entrée met en évidence un volumineux paquet ganglionnaire inguinal droit, dur, polylobé, fixé, non douloureux, dont la nature néoplasique ne fait aucun doute. Il n'existe pas de signes inflammatoires locaux. L'examen systématique des autres aires ganglionnaires ne décèle qu'un petit nodule souple au niveau du trapéze droit. Il n'existe pas de splénomégalie. Le flanc gauche de la paroi abdominale présente un petit nodule sous-cutané. Depuis quelque temps, légère constipation et le toucher rectal décèle la présence d'une masse arrondie, très dure, semblant fixée, de 1 cm de diamétre, au niveau de la face antéro-latérale droite du canal anal. Le reste de l'examen ne met en évidence qu'un petit souffle méso-systolique qui parait anorganique. T.A: 12/8; pouls: 70; poids: 60 kgs; taille: 1,76 m.

Examens biologiques : G.R: 4780000, G.B: 8400 dont 72% de polynucléaires neutrophiles, 1% basophiles, 1% de lymphocytes et 7% de monocytes. Plaquettes: 389000, Hb: 13 gr. Hte: 42, V.S: 120-126. Azotémie: 0,48.

T.P: 84%, T.G.O: 284, T.G.P: 336. Phosphatases alcalines: 4,4. Alpha foetoprotéïnes: 0.

La protéïnurie, l'Addis, l'E.C.G et la radiographie pulmonaire sont normaux. Par contre la cuti est négative.

L'adénogramme oriente vers une métastase et la biopsie ganglionnaire permet de faire le diagnostic. (Examen n° S 6060, Laboratoire d'Anatomie Pathologique du Centre Hospitalier Universitaire de DIJON, Professeur MICHIELS.) :" Le parenchyme lymphatique, presque totalement détruit, est colonisé par la métastase d'un néoplasme de structure alvéolaire.

Il est creusé de multiples lacunes allongées ou discrétement ramifiées. Ces logettes, séparées les unes des autres par d'épaisses cloisons scléro-hyalines, sont tapissées par des éléments arrondis ou allongés, en raquettes. De telles cellules sont disposées en une ou plusieurs assises. Elles possédent un noyau globuleux à chromatine ponctuée, entouré par un abondant cytoplasme oxyphile. Ce dernier est parfois parcouru par des micro-filaments révélés par la coloration par l'hématoxyline ferrique.

Par ailleurs, le néoplasme est dissocié en de nombreux points par des plages d'imbibition oedémateuse . En

périphérie, il infiltre la capsule ganglionnaire lymphatique.

Un tel tableau histologique permet donc de retenir le diagnostic de métastase ganglionnaire lymphatique d'un rhabdomyosarcome alvéolaire de RIOPELLE et THERIAULT. "

L'examen anatomo-pathologique du nodule du trapéze droit évoque également la métastase ganglionnaire lymphatique du rhabdomyosarcome alvéolaire. (Examen S 6218. Laboratoire d'Anatomie Pathologique. Centre Hospitalier Universitaire de DIJON. Professeur MICHIELS.)

" Le nodule trapézoïdal est massivement colonisé par le rhabdomyosarcome alvéolaire de RIOPELLE et THERIAULT.

Le néoplasme qui conserve la même architecture est formé par des logettes allongées, séparées les unes des autres par d'épais septa scléro-hyalins. Celles-ci sont tapissées par une ou plusieurs assises de cellules quadrangulaires ou en raquettes, au cytoplasme franchement oxyphile pourvu d'un noyau globulaire, hyperchromatique. En périphérie, ces structures sont encerclées par une capsule scléro-hyaline bien dessinée et par une atmosphère fibro-conjonctive ne renfermant que quelques faisceaux musculaires striés.

Néanmoins, compte tenu de la limitation nette du processus néoplasique, un tel tableau histologique est beaucoup plus en faveur de la métastase ganglionnaire lymphatique d'un rhabdomyosarcome alvéolaire que d'un processus tumoral primitif à point de départ trapézoïdal."

Le médullogramme décèle également une métastase médullaire: " Le prélèvement a ramené du sang médullaire riche en cellules. A côté de quelques érythroblastes et quelques cellules de la lignée granuleuse, on observe un envahissement quasi-total par une nappe de cellules isolées ou en amas, identiques à celles observées dans la ponction ganglionnaire. En conclusion, métastases médullaire et ganglionnaire."

Enfin l'anuscopie ne décéle pas d'atteinte de la muqueuse anale qui parait souple et congestive.

Durant cette période consacrée au diagnostic, l'état du malade s'est détérioré. La tumeur péri-rectale a augmenté de volume, et de nouvelles métastases cutanées sont apparues : l'une petite et souple, sur le sillon sous-mammaire droit, l'autre, très dure, de la grosseur d'un oeuf de poule, sur le raphé médian du périnée.

Il s'agit donc d'un rhabdomyosarcome alvéolaire à point de départ vraisemblablement péri-rectal, au stade généralisé, avec métastases ganglionnaires et métastases générales: cutanées et médullaires.

Du fait de cette diffusion métastatique et en l'absence de toute anomalie sanguine, une chimiothérapie est prescrite. Elle comprend pendant trois semaines, en plus du traitement par les corticoïdes, une association :

- Endoxan: 200 mg tous les 2 jours en intra-veineux.
- Méthotrexate: 5 mg per os par jour
-combiné à deux cures d'Actinomycine D: 500 gamma en intra-veineux pendant 5 jours. Arrêt 5 jours. Reprise 5 jours.

La tolérance hématologique est satisfaisante. Par contre, le traitement est assez mal supporté du point de vue clinique. D'importantes nausées obligent le report de la dernière perfusion d'Actinomycine.

L'apyrexie est obtenue à partir du 5 ième jour et, à l'issue du traitement, le bilan clinique est le suivant: Nette amélioration de l'état général, petite diminution du volume de la tumeur péri-rectale, mais apparition d'une alopécie thérapeutique.

Le jeune homme quitte le service le 3 octobre, un nouveau bilan et, éventuellement, une nouvelle cure sont prévus

un mois plus tard.

Le 5 novembre, la rémission chimiothérapique continue. L'état général est bon. Le malade a repris 2,5 kgs et ne se plaint plus de son asthénie. L'apyrexie persiste. Cependant le jeune homme signale l'existence d'une petite toux d'irritation depuis une quinzaine de jours et la présence de douleurs musculaires localisées aux trapézes. Il n'y a pas de trouble du transit.

L'examen clinique montre une gorge normale. L'auscultation pulmonaire est également normale et la palpation des trapézes ne met pas de nodule en évidence. Par contre, on retrouve les nodules sous-cutanés et de nouvelles adénopathies sont apparues au niveau de l'aire inguinale gauche,petites, fermes, non douloureuses, mais paraissant fixées aux plans profonds. Au toucher rectal, la masse est dure, mal délimitée, de 4 cms de diamétre environ.

Les examens biologiques montrent: G.R: 4200000 G.B: 8400 dont 59,5% polynucléaires neutrophiles, 2,5% éosinophiles, 1% basophiles, 19,5%lymphocytes, 13,5% monocytes, myélocytes: 3,5% promyélocytes: 0,5%. Erythroblastes: 3%. Hb: 11,5 gr. Hte: 35. V.S: 78-110. La cuti est encore négative et un myélogramme de contrôle constate :

" Le prélévement a ramené peu de matériel très dilué de sang. On note quelques cellules médullaires en dehors des polynucléaires neutrophiles et lymphocytes. Sur cent cellules, il n'a pas été vu de cellules anormales, mais en parcourant la lame, on observe encore quelques cellules de très grande taille d'aspect métastatique. Elles sont plus nombreuses dans les franges du frottis"

Trois jours plus tard, le malade quitte le service avec, comme traitement d'entretien: Bléomycine: une ampoule intra-musculaire 3 fois par semaine pendant 4 semaines et Solupred. Une nouvelle hospitalisation est prévue un mois plus tard.

Malgré ce traitement, l'état général du jeune Frédéric se détériore. L'asthénie, l'anorexie, l'amaigrissement

reprennent et des douleurs diffuses apparaissent, à type de courbature. La température remonte à 38° et à la toux s'ajoute une dyspnée d'effort. De nouvelles métastases se développent.

Le 10 décembre 1973, l'examen met en évidence une nette augmentation de volume des adénopathies inguinales gauches qui sont devenues dures, fixées, ainsi que de nouvelles localisations ganglionnaires au niveau du triangle de Scarpa gauche et de l'aire inguinale droite, Il existe également des adénopathies au niveau des aires maxillaires droite et gauche, trapézoïdienne droite. On note aussi l'apparition d'une voussure latéro-sternale droite, dure, non dépressible, non douloureuse et une efflorescence de micronodules sous-cutanés sur l'ensemble du thorax et de l'abdomen. L'examen de l'appareil cardio-vasculaire retrouve le souffle systolique mais cette fois, le jeune homme signale des épisodes de tachycardie. Au toucher rectal, la tumeur a un aspect identique à celui du précédent séjour.

Examens biologiques: anémie à 3700000 G.R et 9,8 gr d'hémoglobine. Hte: 30. G.B: 8300 dont 63% de polynucléaires neutrophiles, 8% de lymphocytes, 16% de monocytes, 5% de métamyélocytes, 3% de promyélocytes. Réticulocytes: 1,5%. Plaquettes: 198 000 V.S: 135-138.

Là encore, le myélogramme montre une infiltration quasi-totale par des cellules métastatiques du même type que celles décrites lors des deux derniers médullogrammes.

Devant l'inefficacité évidente de la Bléomycine, la première chimiothérapie est reprise pendant 20 jours.

La température céde le premier jour du traitement. Cette deuxième cure polychimiothérapique, terminée le 3 janvier 1974, entraîne indiscutablement une amélioration de l'état général, une régression partielle des adénopathies (totale pour l'adénopathie du trapéze) et une diminution nette des nodules sous-cutanés. Par contre, la ponction sternale montre encore un envahissement pratiquement total et la radiographie pulmonaire objective une nette

accentuation de la trame pulmonaire.

Au toucher rectal, perception d'une masse dure, bien délimitée, de 2 x2 cms de diamètre, au-dessus du canal anal.

Mais ce nouveau traitement est mal supporté. Sur le plan clinique, apparition d'une aphtose importante avec clocher thermique, frissons, diarrhée, obligeant l'alimentation parentérale. A ces symptômes s'ajoutent bientôt une épistaxis et une rectorragie. Sur le plan hématologique, il existe une pancytopénie avec 3100000 G.R, et 1000 G.B dont 8% de polynucléaires netrophiles, 2% d'éosinophiles, 1% de basophiles. lymphocytes: 64%, monocytes: 2,5%. Plaquettes: 28 000. Hb: 8,8 gr. Hte: 26.

Cette pancytopénie est en voie de résolution et le malade sort le 21 janvier sans traitement d'entretien.

Un mois plus tard, le jeune homme a repris 7 kgs. L'état général est bon malgré une efflorescence de petits nodules cutanés, surtout au niveau du thorax et de l'abdomen. L'appétit est excellent.

Mais le 12 mars 1974, l'hospitalisation s'impose une nouvelle fois devant la reprise de tous les signes généraux (asthénie, anorexie, perte de 7 kgs, douleur musculaire diffuse, température) et une nouvelle poussée évolutive de la tumeur et de ses métastases. Les nodules cutanés envahissent la tête, le cou, le tronc et les membres inférieurs. Les adénopathies se trouvent pratiquement dans toutes les aires ganglionnaires. La masse rectale a augmenté de volume,mais il n'existe pas de signes fonctionnels locaux. Les stigmates de la corticothérapie au long cours sont nets. Il existe cette fois une hépato-splénomégalie. Les signes fonctionnels sont nets et accentués: douleurs diffuses musculaires, douleur du maxillaire inférieur droit, toux, dyspnée d'effort.

La radiographie pulmonaire montre une image diffuse bilatérale d'allure métastatique avec une opacité de tout le sommet droit et une petite cardiomégalie.

Examens hématologiques: G.R: 2 850 000. Réticulocytes: 0,2%. Erythroblastes: 2,5%. G.B: 7400 dont 42% de polynucléaires neutrophiles, 2,5% d'éosinophiles, 39% de lymphocytes

1,5% de basophiles, 5% de myélocytes, 1% de monocytes. Hb: 7gr. Hte: 23.

Cette fois l'état est catastrophique et malgré une nouvelle cure d'Endoxan le 26 mars 1974, et de méthotrexate, il n'y a pas de rémission thérapeutique. Seule la myélémie disparait pendant quelques jours.

L'E.C.G du 13 avril 1974 est nettement modifié par rapport à celui de décembre: rythme sinusal. P.R: 12/100. Axe à 90° mais présence de troubles de la repolarisation dans les dérivations précordiales avec sus-décalage de ST et T négatif.

Le décès survient le 21 avril 1974 lors d'une dernière tentative de chimiothérapie.

AUTOPSIE N° N 1 838

Aspect du corps:

Il est d'aspect cachectique. Les téguments pâles sont soulevés par de multiples nodules de 0,5 à 1 cm de diamétre. Il existe à la partie moyenne du sternum une tuméfaction de 4 cms de diamétre. On remarque, en outre, une cicatrice verticale inguinale droite.

Cavité abdominale.

La coupole diaphragmatique gauche est recouverte de multiples nodules blanchâtres.

L'intestin grêle et le colon contiennent un abondant melaena, mais il n'existe pas de lésion pariétale.

Foie de 2150 g: la glande est de teinte et de forme normales. La capsule est soulevée par de multiples nodules blancs, de 0,2 à 1 cm de diamétre. A la coupe, on retrouve ces nodules dans le parenchyme.

Rate de 270 g. Sa capsule est également soulevée par de multiples nodules blancs de 0,5 à 1 cm de diamétre. A la coupe, on retrouve ces nodules dans le parenchyme.

Pancréas: la glande est totalement envahie par de gros nodules confluents. Les voies biliaires sont perméables et non

envahies.

Aorte abdominale: de très nombreuses adénopathies sont satellites de l'aorte abdominale

Région rétro-péritonéale.

Les glandes surrénales sont toutes deux le siège de nodules métastatiques.

Les reins ont un aspect macroscopique normal.

Cavité pelvienne.

La coupe des organes pelviens selon l'axe de l'urêtre permet de découvrir une volumineuse tumeur, blanche, dure, détruisant le sphincter anal et s'étendant en haut et en bas de la ligne ano-cutanée. Cette tumeur atteint la prostate qui ne semble pas envahie. La vessie est macroscopiquement normale.(Figure n°1)

Organes génito-urinaires: les testicules sont petits, atrophiques; leur coupe, après fixation, révéle la présence de multiples petits nodules métastatiques.

Organes bucco-cervico-thoraciques.

L'ouverture de la cage thoracique permet l'issue d'un liquide pleural gauche d'aspect séro-fibrineux. Les deux plévres pariétales, surtout à gauche, sont parsemées de multiples nodules blanc-rosé de 0,5 cm à 2 cms de diamétre.

La langue est le siége, au niveau de sa partie supérieure droite, d'un nodule superficiel de 3 à 4 cms de diamétre. La glande sublinguale droite parait envahie.

La glande thyroïde est tumorale. Il existe de multiples adénopathies latéro-trachéales et inter-trachéo-bronchiques.

Le péricarde pariétal est le siége de quelques nodules de 0,1 à 0,5 cm de diamétre. Extérieurement, l'épicarde est soulevé par plusieurs nodules blanchâtres de 2 à 5 centimétres de diamétre. A la coupe, on retrouve de multiples nodules blancs de quelques millimétres, enfouis dans le muscle cardiaque.

Les deux poumons ont leur surface soulevée par de multiples nodules. A la coupe, le parenchyme du lobe supérieur

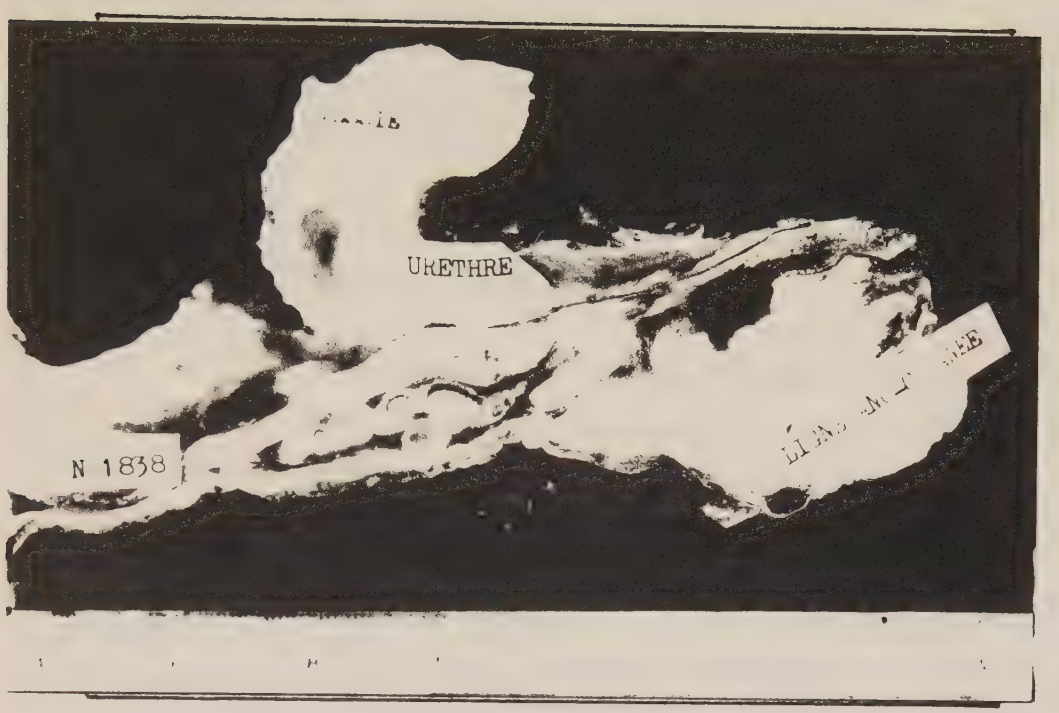

Figure n° 1 : Tumeur primitive du rectum

droit est truffé de nodules de 1 à 2 centimétres de diamétre. D'autres nodules, plus petits, sont disséminés dans tout le parenchyme des deux poumons.

L'examen du système nerveux n'a pas été pratiqué en raison de la calvitie du sujet.

Conclusion

L'étude macroscopique a révélé un envahissement viscéral majeur par un rhabdomyosarcome alvéolaire de RIOPELLE et THERIAULT, à point de départ pelvien.

ETUDE HISTO-PATHOLOGIQUE N° N1 838

De très nombreux prélèvements ont été effectués. Leur examen confirme l'envahissement majeur, viscéral, ganglionnaire lymphatique et osseux, par le rhabdomyosarcome alvéolaire de RIOPELLE et THERIAULT, mais ne permet pas d'en préciser exactement le point de départ.

En effet, la région vésico-prostatique et le sphincter anal sont largement envahis, on ne peut ni confirmer ni infirmer l'impression clinique du développement du rhabdomyosarcome alvéolaire à partir du sphincter anal.

Les ganglions lymphatiques axillaires droits, sus-claviculaires droits, inguinaux droits et gauches, lombo-aortiques, pré-trachéaux et inter-trachéo-bronchiques sont colonisés par les métastases nodulaires auxquelles s'associe une congestion de la pulpe rouge.

Les testicules sont le siège de multiples métastases micro-nodulaires avec abondante stroma-réaction fibreuse.

Le coeur renferme de multiples métastases micro-nodulaires, myocardiques et épicardiques.

Le péricarde pariétal est colonisé par une petite métastase micro-nodulaire, au voisinage d'un nerf phrénique de structure histologique normale.

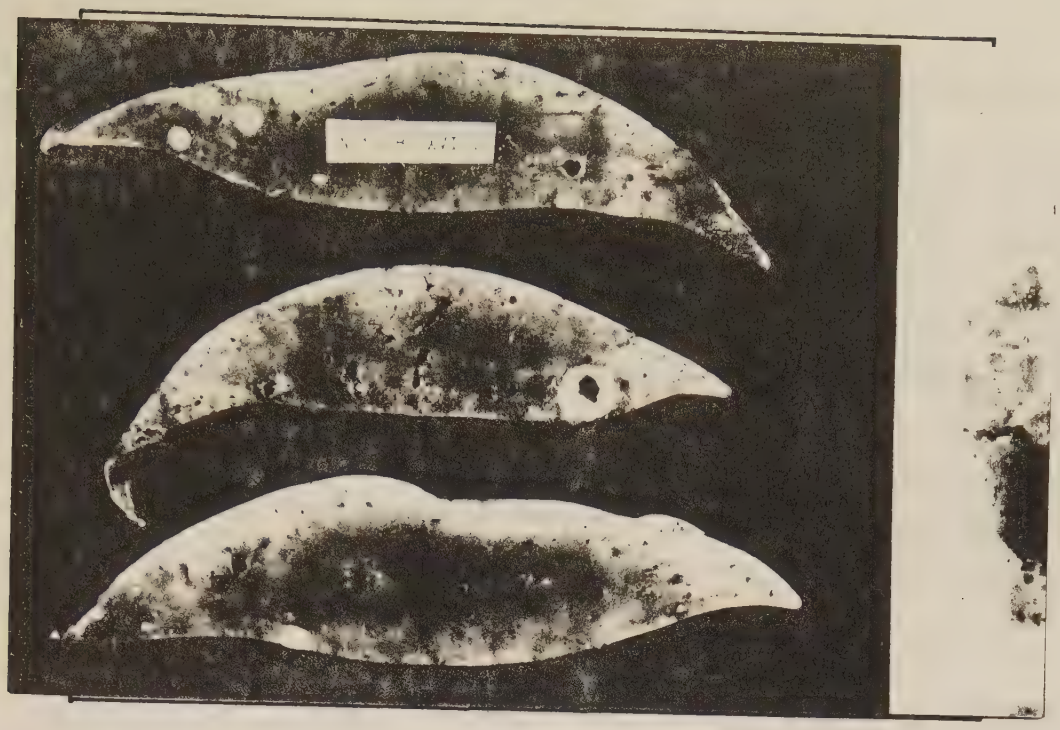

Figure n° 2 : Métastases hépatiques du rhabdomyosarcome alvéolaire de RIOPELLE et THERIAULT.

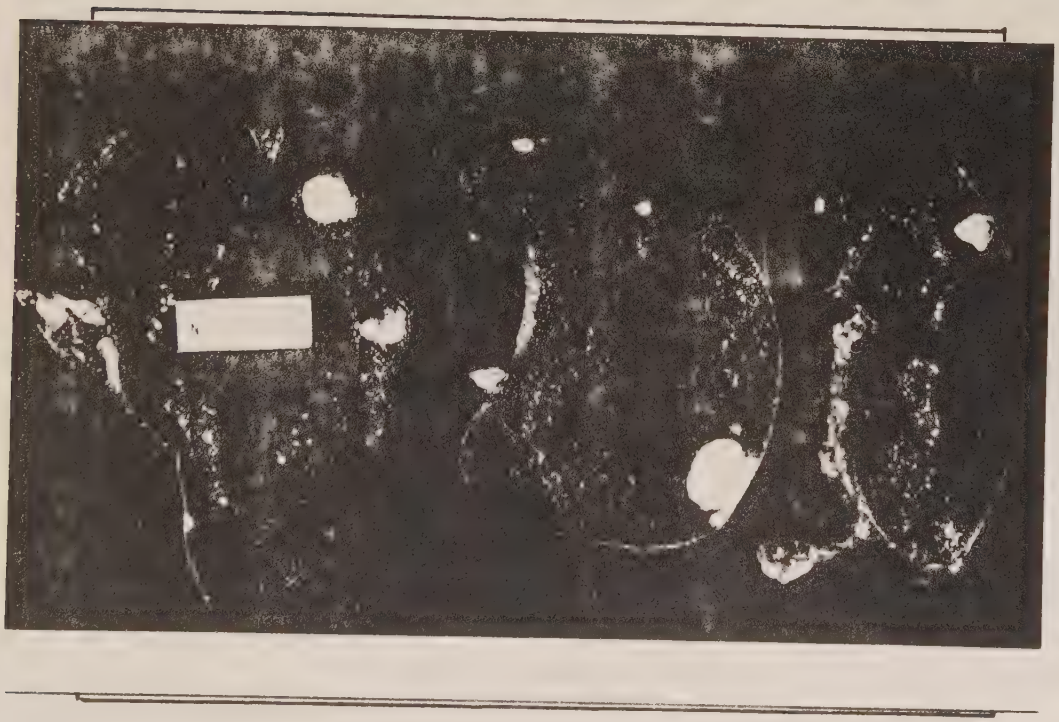

Figure n° 3 : Métastases spléniques .

Les glandes surrénales, le foie, le pancréas sont infiltrés par de multiples métastases.

La langue présente une métastase micro-nodulaire.

La coupole diaphragmatique gauche est également colonisée par le rhabdomyosarcome.

Au niveau des deux poumons, il existe de multiples métastases nodulaires parenchymateuses ainsi qu'une lymphangite sarcomateuse sous-pleurale et péri-broncho-vasculaire. Au niveau du lobe supérieur gauche, la tumeur envahit toutes les parois d'une grosse bronche avec développement d'un bourgeon tumoral intra-luminal. A cet envahissement s'associent des remaniements parenchymateux à type d'alvéolite oedémateuse et de fibrose des septa inter-lobulaires.

La peau est envahie par de nombreuses métastases micro-nodulaires hypodermiques.

Sur le plan osseux, le rhabdomyosarcome alvéolaire envahit le manubrium sternal qui est totalement détruit, ainsi que la neuvième côte gauche et les tissus mous de voisinage. L'os iliaque droit et la troisième vertébre lombaire sont colonisés eux aussi. Il existe à ce niveau une myélo-fibrose importante et une ostéose condensante.

Quant aux autres organes, ils sont indemnes de toute métastase.

II. DEUXIEME OBSERVATION. (Centre Georges-François LECLERC. DIJON)

Moi.., Alain, 16 ans, étudiant.

1. Résumé clinique.

a. Circonstance de découverte de la maladie.

L'histoire clinique de ce jeune homme commence en janvier 1968 par un syndrome douloureux articulaire fébrile, localisé à l'avant-bras et à la hanche gauches, prédominant

au niveau de cette dernière localisation.

Le diagnostic d'ostéoarthrite infectieuse est tout d'abord évoqué, puis vite abandonné devant l'aspect rigoureusement normal des radiographies osseuses. Début février, une tuméfaction apparait au tiers inférieur de la face antérieure de l'avant-bras gauche. Elle croit rapidement de volume et le 23 février 1968, elle avoisine 6 et 2 cms dans ses plus grandes dimensions. Elle a une consistance ferme et ne posséde aucun signe inflammatoire d'accompagnement.

Le 18 mars 1968, l'exérèse est pratiquée et l'examen histopathologique effectué par Messieurs CABANNE et DUSSERRE révèle qu'il s'agit d'un rhabdomyosarcome alvéolaire de RIOPELLE et THERIAULT. (Coupe n° H 8723). Le malade est alors hospitalisé au Centre Georges-François LECLERC, service de médecine, Professeur J. GUERRIN.

b. Evolution de la maladie.

Un bilan général entrepris dès son arrivée,permet de découvrir une dissémination métastatique ganglionnaire lymphatique de la tumeur, au niveau du creux axillaire et de la région inguinale gauches où l'on note la présence de conglomérats ganglionnaires lymphatiques de la taille d'une mandarine.

La biopsie ganglionnaire lymphatique axillaire (examen n° 68/280 du 8.4.1968) confirme la nature métastatique de cette adénopathie.

De plus, un bilan radiologique révèle une atteinte du squelette au niveau du col du fémur, du grand et du petit trochanter gauche, ainsi que du tiers supérieur de la diaphyse fémorale. L'aspect morphologique est celui d'une ostéolyse avec image d'ostéo-condensation et réaction périostée. Une telle atteinte explique rétrospectivement les arthralgies dûes vraisemblablement

à des métastases osseuses précessives, restées radiologiquement muettes à leur début.

Le bilan sanguin est pour sa part strictement normal.

En présence de cette diffusion métastatique osseuse et en l'absence d'anomalie sanguine, une chimiothérapie anti-mitotique associant Endoxan et Methotrexate est utilisée pendant trois semaines et complétée par une cure d'Actinomycine D.

Le 9 mai 1968, le jeune homme quitte le Centre Georges-François LECLERC avec une amélioration de l'état général, une régression presque totale des douleurs osseuses et une diminution considérable du volume des métastases ganglionnaires lymphatiques. Toutefois, les images osseuses radiologiques restent inchangées.

Une poussée évolutive survient rapidement après l'arrêt de la chimiothérapie, et, le 27 juin 1968, le malade est réhospitalisé. Il présente alors une récidive tumorale au niveau de l'avant-bras gauche avec augmentation de volume des adénopathies axillaire et inguinale gauches.

Une exérèse de la masse ganglionnaire axillaire gauche est alors pratiquée et a fait l'objet de l'examen anatomopathologique n° 68/568 du 2.7.68. Elle est suivie d'une radiothérapie sur la région inguinale et l'avant-bras gauche, et d'une immunothérapie active utilisant le Corynebacterium parvum et des extraits tumoraux autologues modifiés.

Le traitement semble entraîner une régression de volume passagère des adénopathies inguinales, mais surgit une généralisation métastatique cutanée et testiculaire. Elle est faite de nodules sous-cutanés ulcérés en surface, apparaissant rapidement au niveau de la cuisse gauche, du périnée, de la région sus-pubienne et sous-mamelonnaire gauches. Les testicules sont

également atteints par le processus malin ainsi qu'en témoigne leur consistance ligneuse.

En même temps, l'état général décline rapidement, s'accompagne de cachexie, et le décès survient le 10 octobre 1968, soit 9 mois après les premiers signes cliniques et le diagnostic de la maladie.

Il n'a pas été possible de pratiquer un contrôle nécropsique.

2. Etude Anatomo-pathologique.

De nombreux examens anatomo-pathologiques ont été effectués sur la tumeur primitive et sur les ganglions lymphatiques axillaires.

a. La tumeur primitive. (Coupe H 8723 du 18.3.68. Laboratoire d'Anatomie Pathologique de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de DIJON)

Il s'agit d'un rhabdomyosarcome alvéolaire de RIOPELLE et THERIAULT.

La tumeur frappe d'emblée par sa structure alvéolaire. Elle dessine en effet de multiples logettes ovalaires ou arrondies, parfois réduites à de minces fentes sinueuses. Ces logettes restent isolées ou ont tendance à s'anastomoser les unes aux autres en un réseau anfractueux. Elles sont limitées par un septa fibreux, dense, tapissées intérieurement par un revêtement cellulaire continu qui se dissocie et s'effiloche en libérant dans la lumière de nombreux éléments libres tumoraux.

Le revêtement est formé de petites cellules rondes au cytoplasme légèrement oxyphile, au noyau irrégulier, encoché, parfois nucléolé, et muni d'une chromatine finement réticulée. Ces éléments se disposent en une assise bordante, régulière, dans

laquelle s'intercalent çà et là, de volumineuses cellules géantes contenant 5 à 10 noyaux disposés en couronne autour d'un cytoplasme granuleux ou finement fibrillaire, franchement oxyphile.

De telles cellules géantes sont plaquées contre la paroi ou ne s'y fixent que par un mince pédicule effilé, en prenant l'aspect d'une cellule en "raquette". Sur les colorations à l'hématoxyline ferrique, elles contiennent en de rares points des fibrilles à double striation.

La lumière alvéolaire est pour sa part, comblée de petites cellules rondes, détachées du revêtement, atteintes le plus souvent d'altérations dégénératives avec picnose nucléaire et désintégration cytoplasmique.

Le squelette conjonctif des alvéoles est constitué par des septa fibreux assez épais dont les fibres collagénes, colorées en jaune par le safran et en vert par le trichrome au vert de P. MASSON, s'intriquent à de rares fibres réticuliniques éparses n'ayant aucune tendance à souligner le revêtement cellulaire des alvéoles.

Dans ses zones d'extension, la tumeur modifie son architecture. Elle est uniquement formée de petites cellules rondes, indifférenciées, se disposant en minces travées monocellulaires ou en cordons plus épais. De telles structures s'insinuent dans les faisceaux musculaires, les entourent, les injectent parfois très à distance, et les détruisent progressivement.

En certains points, elles colonisent patiellement les fibres musculaires en réalisant une coulée tumorale centrale entourée d'un anneau sarcoplasmique. Elles envahissent également les vaisseaux sanguins et lymphatiques sous forme de petits embols néoplasiques.

L'ensemble est enfin remanié par quelques plages d'oedéme et des foyers de nécrose hémorragique peu abondants, prédominant dans la partie centrale du néoplasme.

b. Les ganglions lymphatiques axillaires

- Biopsies ganglionnaires lymphatiques axillaires. (Coupe n° 68/280 du 8 avril 1968. Laboratoire d'Anatomie Pathologique du Centre Georges-François LECLERC.)

"Les deux fragments de ganglion lymphatique axillaire gauche examinés, sont envahis par le rhabdomyosarcome alvéolaire de RIOPELLE et THERIAULT et offrent la même architecture que celle de la tumeur primitive. La structure a été retrouvée encore plus typique et il a été possible de mettre en évidence dans les cellules géantes, des images de double striation évidente et plus significative que dans la tumeur primitive."

- Pièce de lymphadenectomie axillaire gauche. (Coupe n° 68/568 du 2 juillet 1968. Laboratoire d'Anatomie Pathologique du Centre Georges-François LECLERC.)

Examen macroscopique. La pièce du curage ganglionnaire lymphatique axillaire de 12 x 9 x 8 cms dans ses plus grandes dimensions est faite d'un conglomérat de 8 ganglions lymphatiques dont le diamétre varie de 1,5 à 5 cms. Trois autres ganglions de 2 centimétres de diamétre, adhérant à la veine axillaire ont été adressés séparément. Tous ces ganglions sont constitués par un tissu tumoral mou, succulent et turgescent de teinte blanchâtre.

Examen microscopique. Dix prélèvements ont été effectués sur le conglomérat ganglionnaire et sur les ganglions adressés séparément. Partout les ganglions apparaissent massivement envahis par la métastase du rhabdomyosarcome alvéolaire de RIOPELLE et THERIAULT.

Le néoplasme est formé de petites cellules rondes qui tapissent en couche monocellulaire, une infinité de petites logettes fibreuses.

Par place, ce revêtement contient une cellule géante plurinuclée. Les mitoses et monstruosités sont fréquentes

et il existe d'assez nombreux foyers de nécrose.

Là aussi, des images de double striation caractéristique ont été mises en évidence.

3. Conclusion

Ce malade de 16 ans a présenté un rhabdomyosarcome alvéolaire de l'avant-bras gauche.

La tumeur primitive est apparue 2 mois après des arthralgies de la hanche gauche, vraisemblablement secondaires à des métastases osseuses coxo-fémorales précessives, elle s'est rapidement compliquée d'une généralisation ganglionnaire lymphatique, cutanée et testiculaire, et a entraîné le décès après 9 mois d'évolution.

CHAPITRE III

E T U D E C L I N I Q U E

Cette étude envisagera successivement les aspects étiologiques, la localisation, les signes cliniques et les examens complémentaires utilisés au fin du diagnostic.

I. ASPECTS ETIOLOGIQUES

Ils comprennent la fréquence générale, l'âge, le sexe et les relations entre ces trois facteurs.

1. Fréquence générale

Il est difficile de rapporter un chiffre exact exprimant la fréquence des rhabdomyosarcomes alvéolaires dans la pathologie tumorale ou la fréquence de ceux-ci parmi les rhabdomyosarcomes en général.

A titre indicatif, ALBORES-SAAVEDRA signale que ses trois observations ont été recueillies parmi 150 000 biopsies et 13 000 autopsies. Les rhabdomyosarcomes représentent, selon JAFFE, 2% des 3304 cas de cancer chez l'enfant et 5% des 1301 tumeurs solides malignes traitées à la Children's Cancer Research Foundation de Boston de 1947 à 1969. Ces pourcentages représentent en fait 61 rhabdomyosarcomes dont 11 seulement de type alvéolaire.

SUTOW dénombre 78 malades porteurs de rhabdomyosarcomes de tous types histologiques parmi 1000 enfants traités d'affections malignes, soit 7,8% de ces enfants. Ce chiffre correspond à 13,4% des 579 enfants porteurs de tumeurs malignes solides. De ces 78 rhabdomyosarcomes, 20 sont de type alvéolaire.

Le tableau n° 1 exprime le pourcentage de

rhabdomyosarcomes alvéolaires rapportés par les auteurs ayant fait une étude globale des sarcomes musculaires striés. Le faible pourcentage rapporté par DITO et celui rapporté par EHRLICH peuvent surprendre. En fait, leurs études représentent 320 observations soit la moitié des cas portés. Pour cette raison, nous n'avons pas voulu effectuer les calculs sans leurs données.

	Rhabdomyosarcomes	Rhabdomyosarcomes Alvéolaires	Pourcentage.
HORN et ENTERLINE	39	8	20%
DITO et BATSAKIS	170	4	2%
PATTON et HORN	30	4	13%
PORTEFIELD	55	9	16%
ALBORES-SAAVEDRA	35	7	20%
SUTOW	78	20	25%
EHRLICH	150	10	7%
DONALDSON	25	4	16%
JAFFE	61	11	16%
TOTAL	643	77	12%

Tableau n° 1 : Pourcentage des rhabdomyosarcomes alvéolaires.

Le rhabdomyosarcome alvéolaire représente donc environ 12% des rhabdomyosarcomes. Chez l'enfant, la fréquence est sensiblement identique puisqu'elle représente 14% de ces tumeurs.

2. Age

Considéré lors de sa découverte comme un cancer touchant électivement l'enfance et l'adolescence, le rhabdomyosarcome alvéolaire se rencontre en fait à toutes les périodes de la vie.

Les âges extrêmes relevés dans la littérature médicale vont de 5 mois (ENZINGER) à 64 ans (PATTON).

Le tableau n° 2 synthétise la répartition de ce sarcome au cours de la vie.

Il apparait assez nettement que cette affection touche de préférence l'enfant, l'adolescent et l'adulte jeune puisque cette période, de 0 à 25 ans, contient 39 cas des 51 exposés pour lesquels l'âge est clairement mentionné. Ceci correspond à 76% des rhabdomyosarcomes alvéolaires dans la période citée.

La moyenne d'âge est de 21 ans. Cette moyenne est sensiblement identique à celles relevées dans les études précédentes. Elles varient de 16 ans (RIOPELLE) à 30 ans (ALBORES-SAAVEDRA).

3. Le sexe

Le rhabdomyosarcome alvéolaire a été considéré initialementcomme l'apanage du sexe masculin. Il se rencontre en fait dans les deux sexes avec cependant une légère prédilection pour le sexe masculin.

Notre étude comporte 91 malades de sexe masculin et 65 de sexe féminin, ce qui correspond sensiblement à 6 hommes pour 4 femmes. (58% et 42%)

4. Relation entre ces divers paramétres

Au cours de cette étude, nous avons été frappé par cette relation jamais mise en évidence à notre connaissance.

En effet, si l'âge moyen de survenue de ce sarcome a augmenté au fur et à mesure des observations, la prédominance du sexe masculin a diminué dans le même temps. Nous avons donc pensé

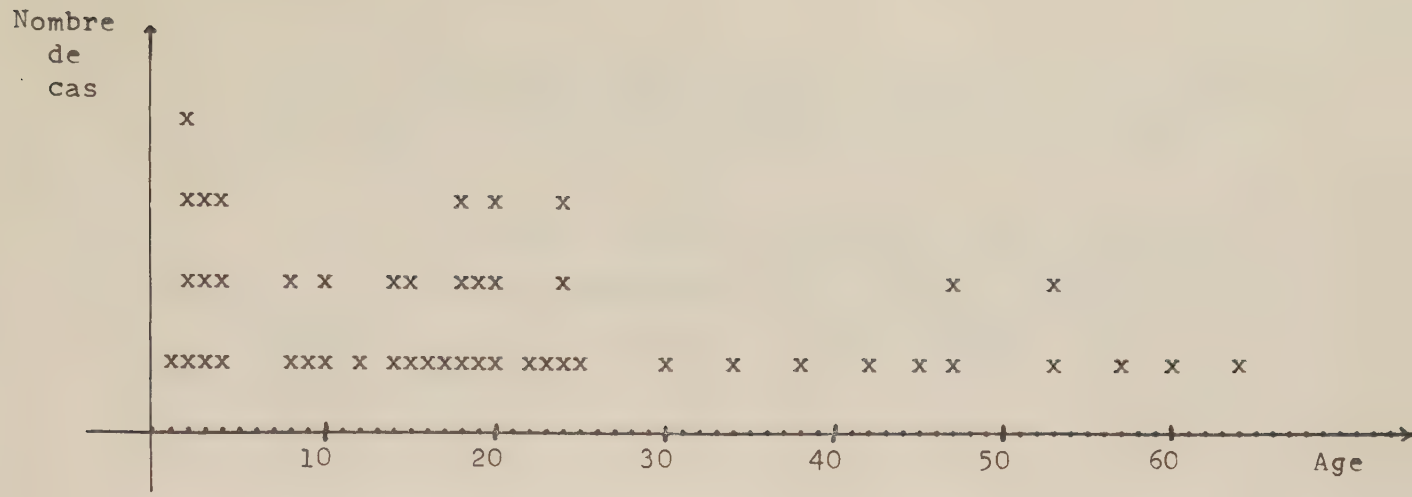

Tableau n° 2 : Répartition du rhabdomyosarcome alvéolaire au cours de la vie.

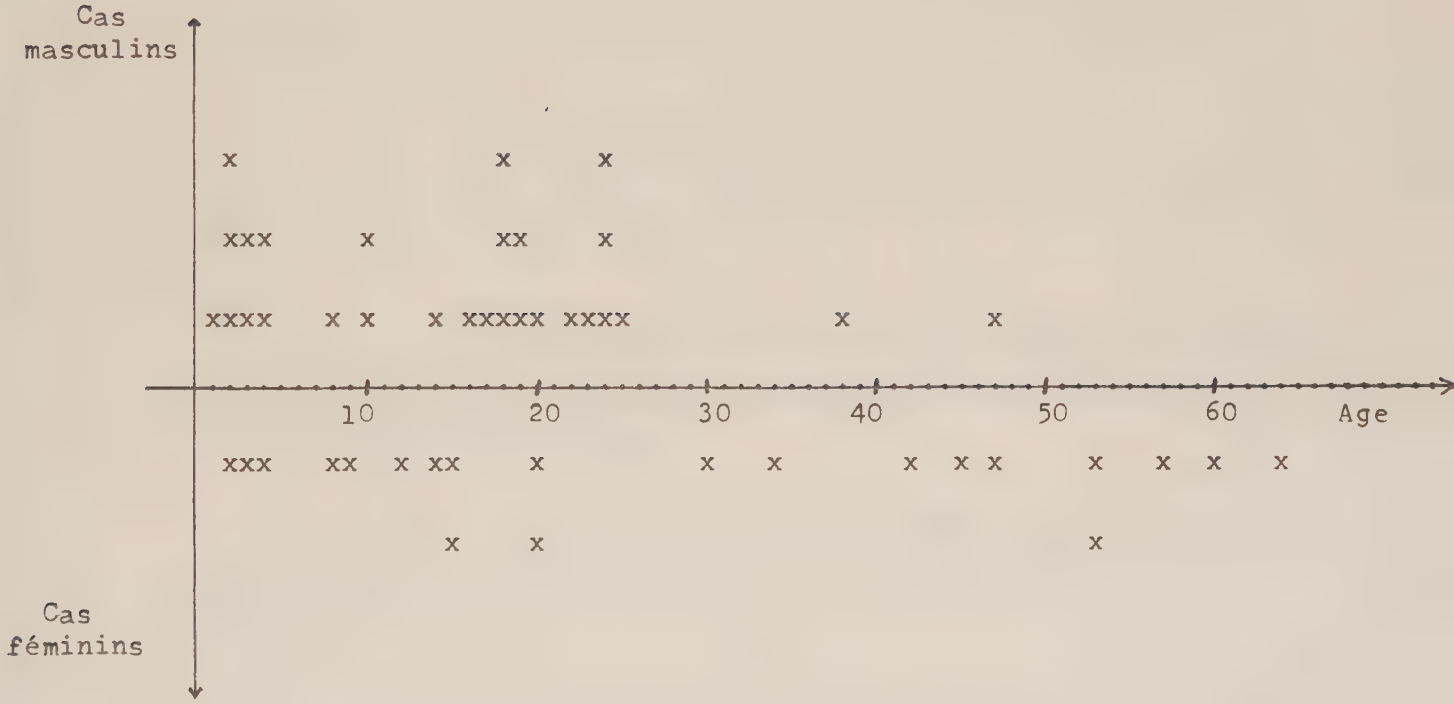

Tableau n° 3 : Repartition du rhabdomyosarcome alvéolaire au cours de la vie en fonction du sexe.
Sexe masculin au-dessus.
Sexe féminin au-dessous.

qu'il pouvait exister une relation entre la survenue de ce cancer, le sexe et l'âge. Le tableau n° 3 visualise cette correlation.

D'après celui-ci, il apparait que pour un âge inférieur à 25 ans, le rhabdomyosarcome alvéolaire survient nettement plus fréquemment chez des personnes de sexe masculin, alors que pour les âges supérieurs, ce même sarcome se rencontre nettement plus fréquemment chez des personnes de sexe féminin.

Chez les hommes, ce néoplasme est survenu 26 fois sur les 28 observations avant 25 ans, et 2 fois seulement après cet âge. Ceci correspond respectivement à 93% et 7%.

Chez les femmes, il n'est présent que 11 fois chez des malades de moins de 25 ans et 10 fois chez des personnes plus âgées, ce qui correspond respectivement à 52% et 48%.

Pour une tranche d'âge comprise entre 0 et 25 ans, les malades de sexe masculin représentent 70% des observations. Il reste donc 30% de sexe féminin.

Pour la période au-delà de cet âge, les rapports s'inversent nettement puisque 83% des malades sont des femmes et 17% seulement sont des hommes.

Les nouvelles moyennes d'âge sont alors de 15,5 ans pour les malades de sexe masculin et de 29 ans pour ceux de sexe féminin.

Tous ces résultats sont regroupés dans les tableaux ci-dessous.

	Avant 25 ans	Après 25 ans
Masculin	93%	7%
Féminin	52%	48%

	Masculin	Féminin
Avant 25 ans	70%	30%
Après 25 ans	17%	83%

Il ne semble pas exister de correspondance avec la localisation pouvant expliquer cette différence.

5. Notion de traumatisme

Dans quelques observations, un traumatisme semble avoir entraîné le développement d'un rhabdomyosarcome alvéolaire. Il en est ainsi pour 2 malades de RIOPELLE, 3 malades d'ENTERLINE, le jeune malade de TISON et plus récemment la jeune patiente dont l'observation est rapportée par BELTER.

Cette notion de traumatisme initial survenant dans les jours ou les mois qui précédent l'apparition du sarcome est ainsi relevée dans 14% des observations et s'accorde avec les 11% notés par ENZINGER dans son étude statistique comportant 110 rhabdomyosarcomes alvéolaires.

II. LOCALISATION

Il est classique de dire que le rhabdomyosarcome alvéolaire se rencontre de préférence au niveau de la tête et du cou et des extrémités.

Le muscle ayant donné naissance à ce sarcome est rarement cité et seule la région anatomique du corps peut donc être étudiée.

Le tableau n° 4 rend compte des localisations de départ de ce cancer pour un groupe de 165 malades. Il apparait que:

la tête et le cou représentent 25,4% des localisations,
le tronc: 25,4%,
les membres inférieurs: 22,4%,
les membres supérieurs: 26,6%,

et donc que cette répartition est sensiblement équilibrée sur tout le corps. Ces résultats méritent cependant quelques commentaires.

Au niveau de la tête et du cou, la majorité de ces tumeurs se développe dans l'orbite et les sinus maxillaires et éthmoïdaux. Elle représente 68% des localisations.

Au niveau du tronc, 50% de ces sarcomes naissent dans le périnée et les organes génitaux.

Pour les membres inférieurs, 86% des rhabdomyosarcomes alvéolaires se localisent au niveau de la cuisse.

Enfin, 73% de ces néoplasmes paraissants aux membres supérieurs se rencontrent à l'avant-bras et à la main.

Ceci revient à dire que plus des deux tiers de ces cancers (68%) naissent dans ces lieux précis: l'orbite et les sinus, l'avant-bras et la main, le périnée et la cuisse. Une seule fois ce sarcome s'est développé dans les muscles de la jambe et du pied. Observation de GOGUET. Aucune observation ne rapporte une localisation au niveau des muscles de la paroi abdominale.

La classification de la répartition topographique, par ordre décroissant, peut être résumée ainsi:

Avant-bras et main.	20%
Orbite.	18%
Cuisse.	11%
Région du périnée.	9%
Sinus maxillaires et éthmoïdaux	9%

TETE et COU	25,4%	Tempe et apophyse zygomatique	2	22 + 20* = 42
		Sinus maxillaire et éthmoïdal	5	
		Nez	1	
		Orbite	10	
		Cou	2	
		Maxillaire	2	
TRONC	25,4%	Thorax et médiastin	4	12 + 30* = 42
		Abdomen	2	
		Organes génitaux	1	
		Région du périnée	5	
MEMBRES INFE-RIEURS	22,4%	Cuisse	6	7 + 30* = 37
		Pied	1	
MEMBRES SUPE-RIEURS	26,6%	Main	5	15 + 29* = 29
		Avant-bras	6	
		Bras	4	
		Totaux	56	165

Tableau n° 4 : Localisation de départ du rhabdomyosarcome alvéolaire.

N.B: Le signe * désigne les chiffres rapportés par ENZINGER. Les localisations exactes ne sont pas mentionnées.

Viennent ensuite le bras, le cou, le thorax, la tempe. Exceptionnellement, ce néoplasme a été rencontré au niveau du petit intestin (CORDARO), du rein (MALEK), du médiastin (PATTON).

III. CLINIQUE

Les manifestations cliniques du rhabdomyosarcome alvéolaire sont dans l'ensemble assez pauvres et, en aucun cas, ne peuvent faire suspecter un diagnostic exact. Nous distinguerons les signes d'appel et les signes pouvant être rencontrés lors de l'évolution du sarcome.

1. Les signes d'appel

Ils peuvent être regroupés en trois catégories ou trois symptomatologies.

a. Symptomatologie tumorale

Il s'agit principalement de l'apparition d'une tuméfaction, remarquée par le malade ou sa famille, qui inquiéte par sa persistance. Il en est ainsi dans la majorité des observations. Cliniquement, cette tuméfaction se présente sous l'aspect d'une masse arrondie ou ovalaire, non douloureuse en général. De consistance ferme, élastique, elle a cependant été décrite quelquefois comme une tumeur molasse. Ces tumeurs soulévent les téguments sans les ulcérer ni entraîner de signes inflammatoires cutanés. Là aussi existent quelques exceptions telles celles rapportées par RIOPELLE où les tuméfactions s'accompagnent d'un empâtement péri-tumoral avec chaleur et rougeur des téguments, en imposant pour un abcès ou pour un hématome lorsque ces signes succédent à un traumatisme.

Une forme particulière est décrite par SCHUSTER. Il s'agit d'un rhabdomyosarcome alvéolaire de la paupière se présentant comme une tumeur ferme, élastique, bleuâtre et pulsatile, augmentant

de taille lors des cris de l'enfant, ayant fait évoquer le diagnostic de tumeur vasculaire.

L'accroissement est progressif, mais peut devenir rapide et même brutal.

La taille est extrêmement variable allant de 2 centimétres (BELTER), à 20 centimétres (ENZINGER).

Les contours sont nets, circonscrits le plus souvent, mais ce cancer peut également se présenter comme une masse infiltrante (observation de MIKULOWSKI)

Enfin, cette tumeur suscite parfois des douleurs intenses, mais fugaces.

Il est intéressant de noter que dans notre première observation, le signe d'appel est une adénopathie précessive isolée dont les caractéristiques évoquent la nature maligne. Ces adénopathies sont très importantes, car leur découverte fait suspecter la nature maligne de l'affection.

b. Symptomatologie d'organe

Cette symptomatologie apparait isolée si la tumeur n'est ni visible ni palpable, ou s'ajoute à cette dernière lorsqu'elle est présente.

Si le rhabdomyosarcome se développe dans un muscle périphérique, son évolution se décéle d'abord par sa présence. Sa localisation et son volume ensuite, peuvent étre responsables de gêne fonctionnelle (GOGUET), de perte de la force musculaire (RIOPELLE) ou de torticolis (MIKULOWSKI).

S'il se développe dans un organe profond, il se manifeste d'abord par des signes fonctionnels variables en fonction

de la localisation. Ces signes sont dûs à une compression, un envahissement des organes de voisinage ou à une obstruction d'une cavité naturelle. Cette symptomatologie ne présente aucun caractère spécifique évoquant le rhabdomyosarcome, mais ne traduit qu'une localisation. Ainsi,ces signes peuvent être regroupés dans une symptomatologie d'organe . Nous les décrirons par ordre de fréquence décroissante.

- Les signes oculaires

En dehors de la perception de la tumeur et quelquefois d'un oedème palpébral, la localisation à l'orbite du néoplasme s'accompagne d'une exophtalmie avec protusion progressive du globe oculaire et conduit à une abolition des mouvements de l'oeil avec strabisme et diplopie. L'acuité visuelle est normale ou diminuée et il existe parfois une photophobie. Le fond d'oeil peut montrer un oedème papillaire et la radiographie révéle quelquefois un effondrement du plancher de l'orbite.

- Les signes oto-rhino-laryngologiques

Ils se résument le plus souvent à une obstruction nasale unilatérale pouvant être accompagnée d'une rhinorrhée sanglante (BAILEY). La rhinoscopie peut mettre en évidence un oedème des muqueuses et une saillie tumorale entre le cornet moyen et le cornet inférieur. La radiographie objective une opacité d'un simus avec érosion irrégulière des parois de celui-ci et fait suspecter d'emblée la malignité de la tumeur.

En fait, ces deux symptomatologies sont souvent associées du fait de la juxtaposition de ces deux régions et de la tendance d'invasion du rhabdomyosarcome alvéolaire. Ainsi, une tumeur de l'orbite peut s'extérioriser dans les cavités nasales et une tumeur d'un simus, atteindre le plancher de l'orbite.

- Les signes uro-génitaux

Ils apparaissent lorsquele sarcome s'étend à ces organes, le point de départ de la tumeur étant un muscle du périnée ou du petit bassin. Outre la présence d'une

tuméfaction périnéale palpable et la présence de douleurs régionales , le néoplasme peut entraîner des troubles de la miction avec diminution de la force du jet urinaire, et des troubles de l'érection. Il faut noter l'importance du toucher rectal qui peut mettre en évidence une coulée tumorale infiltrant les organes du petit bassin, ainsi que celle de la recherche des adénopathies inguinales.

- Les signes digestifs

L'atteinte primitive ou l'envahissement secondaire du tube digestif ne donnent pas non plus de signes pathognomoniques et se traduisent le plus souvent par une dysphagie (ENZINGER), des troubles de la déglutition (TISON), ou une défécation douloureuse avec rectorragie (CORDARO).

Notre jeune malade, malgré la localisation péri-anale de sa tumeur, n'a jamais eu de géne à la défécation mais a présenté, à deux reprises, des rectorragies et a signalé la sensation de perception de masse inta-rectale.

Le toucher rectal, l'anuscopie, les examens radiologiques mettent en évidence la présence d'une tumeur, peuvent faire suspecter sa nature maligne, mais ne permettent pas de poser le diagnostic de rhabdomyosarcome alvéolaire.

c. Symptomatologie d'ordre général

Quelques observations font part de la présence de signes généraux lors de la première consultation (observations de RIOPELLE, de MALEK et de nous). Il s'agit du trépied classique asthénie, anorexie, amaigrissement traduisant souvent la présence d'une affection maligne. A ces signes s'ajoute fréquemment la présence d'une température à 38°-39°,et quelquefois,celle de nausées est notée.

Cette symptomatologie n'est heureusement pas isolée. Dans toutes les observations, elle s'accompagne d'autres signes: présence d'une tuméfaction au membre, palpation d'une tumeur abdominale, ou comme chez notre malade, existence d'adénopathies régionales et perception d'une masse au toucher rectal.

2. Autres signes rencontrés lors de l'évolution

Ils sont fonction de la localisation des métastases et seront étudiés avec elles.

IV. EXAMENS COMPLEMENTAIRES

Les différentes études retrouvées dans la littérature médicale ne les citent pratiquement jamais et notre étude se bornera donc à passer en revue les examens ayant quelque valeur pour déceler d'éventuelles métastases fréquentes dans le rhabdomyosarcome alvéolaire.

La recherche de la localisation tumorale utilise le schéma diagnostic habituel.

1. Les examens biologiques

Dans sa description princep, RIOPELLE insiste sur la possibilité de rencontrer de grosses pertubations hématologiques en fin d'évolution du rhabdomyosarcome alvéolaire, perturbations à mettre en partie sur le compte d'une invasion étendue de la moëlle osseuse avec reviviscence hématopoïétique de la rate et du foie. Il est ainsi possible de noter des anémies importantes de l'ordre de 1 700 000, de 1000 000 et même de 800 000 globules rouges. Plus rarement, le malade peut présenter une réaction leucémoïde avec normoblastémie quelques mois avant son décès. De même, il est possible de rencontrer un important taux sanguin d'éléments jeunes de la série rouge. Les plaquettes sont également touchées, les numérations comptant jusqu'à 8 000 éléments seulement.

De tels troubles hématologiques n'ont jamais été rapportés depuis la présentation du rhabdomyosarcome alvéolaire. Notre jeune malade a présenté nettement ces perturbations sanguines avec anémie, leucopénie et hypoplaquettose, peut-être en rapport avec la chimiothérapie, mais aussi apparition d'éléments jeunes dans le sang périphérique: réticulocytes, myélocytes, métamyélocytes,

et promyélocytes.

La V.S et l'électrophorèse ne présentent qu'un intérêt modéré en mettant en évidence la présence d'un état inflammatoire

Le médullogramme par contre, permet facilement de prouver l'envahissement de la moelle osseuse. Il peut servir également à suivre l'évolution de ces foyers tumoraux lors du traitement.

Etant donné la fréquence des métastases osseuses dans l'évolution du rhabdomyosarcome alvéolaire, le taux des phosphatases alcalines peut être utile pour leur recherche. Nous n'avons pas trouvé d'observation les rapportant. Dans notre cas, ce taux est à 4,4.

La négativation de la cuti comme l'a présenté notre jeune homme n'a également jamais été notée.

2. L'électrocardiogramme

Les métastases cardiaques sont fréquentes mais ne donnent qu'une symptomatologie discrète et tardive, se traduisant électriquement par un sus ou un sous-décalage du segment ST et par une inversion de l'onde T. PRATT signale la possibilité exceptionnelle de rencontrer un bloc de branche.

3.Les examens radiologiques

Ils permettent le diagnostic topographique des tumeurs internes et peuvent faire suspecter la nature maligne de l'affection. Ils ne peuvent, en aucun cas, faire poser le diagnostic de rhabdomyosarcome alvéolaire. Ils gardent cependant tout leur intérêt pour la recherche des localisations métastatiques.

a. Radiographie simple

La tumeur se présente légèrement radio-opaque et contient exceptionnellement des petites calcifications. (observation

d'ALBORES-SAAVEDRA).

Les métastases au niveau des os se révèlent par des plages d'ostéolyse ou d'ostéolyse et d'ostéocondensation, avec ou sans réaction périostée.

La radiographie pulmonaire décèle les métastases et peut montrer, comme dans notre observation, une légère cardiomégalie faisant suspecter une atteinte cardiaque.

b. Radiographie après opacification

Elle ne présente aucun caractère exceptionnel dans le rhabdomyosarcome alvéolaire et sera utilisée à bon escient pour la recherche des tumeurs internes et de leurs métastases. Nous soulignerons cependant l'intérêt de la lymphographie dans le bilan de ce sarcome très lymphophile.

4. Exploration histopathologique

Nous ne ferons que citer la ponction aspiration, la drill-biopsie qui risquent d'être insuffisantes pour permettre un diagnostic difficile et pour lesquelles il n'est pas exclu que de telles manipulations puissent donner un coup de fouet à la tumeur et risquer un ensemencement.

L'examen extemporané ne permet pas la mise en train des colorations spécifiques du muscle strié et réclame la présence d'un anatomopathologiste compétant.

En fait, le diagnostic se fait au laboratoire d'anatomo-pathologie, sur la biopsie d'un fragment tumoral ou sur l'ensemble de la tumeur que le chirurgien apporte à l'anatomo-pathologiste après exérése. La biopsie et le diagnostic s'est fait dans quelques cas, sur une métastase.

Au terme de cette étude clinique, il apparait que le diagnostic de rhabdomyosarcome alvéolaire ne peut pas être évoqué par sa seule symptomatologie. Tout au plus, celui de tumeur maligne peut être posé.

CHAPITRE IV

E T U D E A N A T O M O - P A T H O L O G I Q U E

Nous envisagerons successivement la macroscopie, la microscopie et les éléments des diagnostics positif et différentiel du rhabdomyosarcome alvéolaire.

I. MACROSCOPIE

L'aspect macroscopique du rhabdomyosarcome alvéolaire revêt deux formes principales et bien différentes. L'une pseudo-encapsulée, bien clivable, évoque une tumeur bénigne, l'autre au contraire infiltrée, mal délimitée, ne laisse aucun doute sur sa nature maligne.

1. Forme nodulaire

C'est la forme la plus souvent rencontrée dans les localisations périphériques.

Le rhabdomyosarcome alvéolaire se présente alors comme une tumeur arrondie ou fusiforme, de 1 à 20 centimétres de diamétre. Cette dimension est en fait souvent comprise entre 2 et 8 centimétres. Le néoplasme parait circonscrit par une pseudo-capsule, grisâtre le plus souvent, mais qui peut être blanc-nacré.

Cette pseudo-capsule se clive facilement des tissus environnants mais présente presque toujours une portion un peu plus adhérante aux stuctures voisines. Elle peut cependant y être entièrement fixée.

Ce nodule est de consistance ferme, élastique dans la plupart des observations. Quelquefois, le néoplasme est décrit comme une tumeur molle, encéphaloïde et friable.

La tranche de section, de couleur grisâtre,apparait dense et homogéne et il existe parfois des remaniements nécrotico-

hémorragiques.

Enfin, dans quelques cas, la capsule se déchire facilement laissant s'écouler un liquide grumeleux ou sagnieux évoquant fortement une collection purulente.

2. Forme infiltrante

Elle correspond aux tumeurs développées dans les muscles profonds du périnée, de la tête et du cou ou du médiastin mais peut parfois se rencontrer dans les localisations périphériques.

Le néoplasme réalise alors une coulée tumorale infiltrant et englobant les organes de voisinage et les espaces cellulo-adipeux. Le tissu néoplasique présente les mêmes caractères que ceux des formes nodulaires. Il peut donc se présenter comme un tissu tumoral blanc-grisâtre ou jaunâtre, ferme ou ligneux ou comme une masse molle, dissociée par un liquide épais, blanchâtre, lactescent, infiltrant les tissus de voisinage; ou encore présenter l'aspect d'une dégénérescence mal localisée d'un muscle, centrée par un liquide sagnieux, purulent.

RIOPELLE et THERIAULT insistent sur l'aspect lactescent du liquide que peuvent contenir certains de ces néoplasmes ou leurs métastases, souvent pris pour une collection suppurée d'un muscle ou d'une adénopathie, et remarquent que cet aspect est une particularité de cette forme de sarcome. En fait, une seule observation est rapportée depuis par GOGUET et ses collaborateurs.

II. MICROSCOPIE

Le rhabdomyosarcome alvéolaire peut être divisé en deux portions tout a fait inégales: l'une constituant la presque totalité de la tumeur, ayant une architecture caractéristique, représente la tumeur mature; l'autre n'occupant qu'une portion infime du néoplasme, posséde une architecture atypique et correspond à la zone d'invasion située à la périphérie du néoplasme.

1. La tumeur

L'architecture générale de la tumeur au faible grossissement se reconnait sans peine et tous les travaux confirment la remarquable description de RIOPELLE et THERIAULT. C'est celle d'un parenchyme tumoral découpé par des cloisons conjonctives fibreuses nettes, en alvéoles arrondies ou allongées, remplies d'un nombre variable de petites cellules rondes et nues auxquelles s'ajoutent quelques cellules géantes.(Figure n° 4)

a. Le stroma

Il réalise l'aspect alvéolaire typique. Les travées fibreuses d'épaisseur variable, denses, souvent hyalines, contiennent parfois des cellules tumorales, des restes du tissu musculaire infiltré et des structures pseudo-vasculaires. Ces cloisons sont sillonnées par des faisceaux collagénes denses, rectilignes ou festonnés bien mis en évidence par la coloration de P. MASSON, et par des fibres de réticuline. Ces dernières, irrégulières, éparses et tronçonnées, n'ont pas tendance à souligner les cavités alvéolaires. Ce squelette conjonctif s'anastomose en formant de nombreuses logettes closes ou inter-communicantes.

b. Les cellules et leurs modes de groupement

Les alvéoles ainsi formées sont remplies de cellules tumorales nues, mal différenciées, souvent écrasées ou dissociées. Cette fragilité résulte pour RIOPELLE et THERIAULT du fait que ces éléments tumoraux, déjà fragiles par eux-mêmes, occupent les interstices de tissus plus cohérents qu'eux. Une traction ou une pression des tissus entourant cette néoformation se transmet aux éléments tumoraux par l'intermédiaire des structures fibreuses ou musculaires et provoque l'écrasement et la dissociation des cellules. L'organisation de ces dernières différe suivant leur degré de tassement dans l'alvéole.

Ainsi, lorsque les logettes sont complétement remplies, les cellules sont pressées les unes contre les autres, sans intervalle libre, sans substance fondamentale entre elles. L'aspect

réalisé évoque alors certains épithéliomas mal différenciés d'où le nom de "pseudo-épithéliomateux" attribué par RIOPELLE et THERIAULT à cette structure.

Le plus souvent, les éléments néoplasiques n'occupent pas toute la surface de l'alvéole. Dans ce cas, les cellules ont tendance à souligner et à adhérer aux parois alvéolaires en un revêtement continu duquel s'échappent de nombreux éléments. Ces derniers libérés dans l'alvéole, ont tendance à s'isoler les uns des autres, formant des espaces libres entre eux. L'architecture rappelle celle d'un angio-endothéliome ou d'un mésothéliome. (Figure n° 5)

A d'autres endroits, les septa fibreux, épais, ne séparent que des agrégats de cellules dégénérées et de débris nécrotiques.

Le revêtement des alvéoles comprend deux types principaux de cellules: des cellules petites et indifférenciées, et des cellules géantes, plurinuclées, d'allure myoblastiques.

- Les petites cellules

Le plus souvent, il s'agit de cellules tumorales rondes ou ovales de 10 à 15 μ de diamétre. Leur cytoplasme peu abondant parait légèrement oxyphile. Elles sont munies d'un noyau rond, ovoïde ou encoché comportant un réseau délicat mais serré de chromatine et parfois deux ou trois nucléoles. Ces éléments, avant de se libérer de la paroi, ont tendance à s'effiler pour ne rester fixés que par un mince pédicule cytoplasmique. Le noyau des cellules libres peut montrer des degrés variables de picnose et le cytoplasme présenter un aspect de condensation et de désintégration.

Mais cet aspect peut varier par suite d'une augmentation de volume de la cellule et d'une modification de l'affinité tinctoriale. Les éléments, rencontrés alors dans les portions les plus denses de la tumeur, possédent un cytoplasme faiblement colorable qui parait basophile ou amphophile. Ces cellules peuvent contenir du glycogène en faible quantité et le cytoplasme peut présenter une région sphérique plus acidophile.

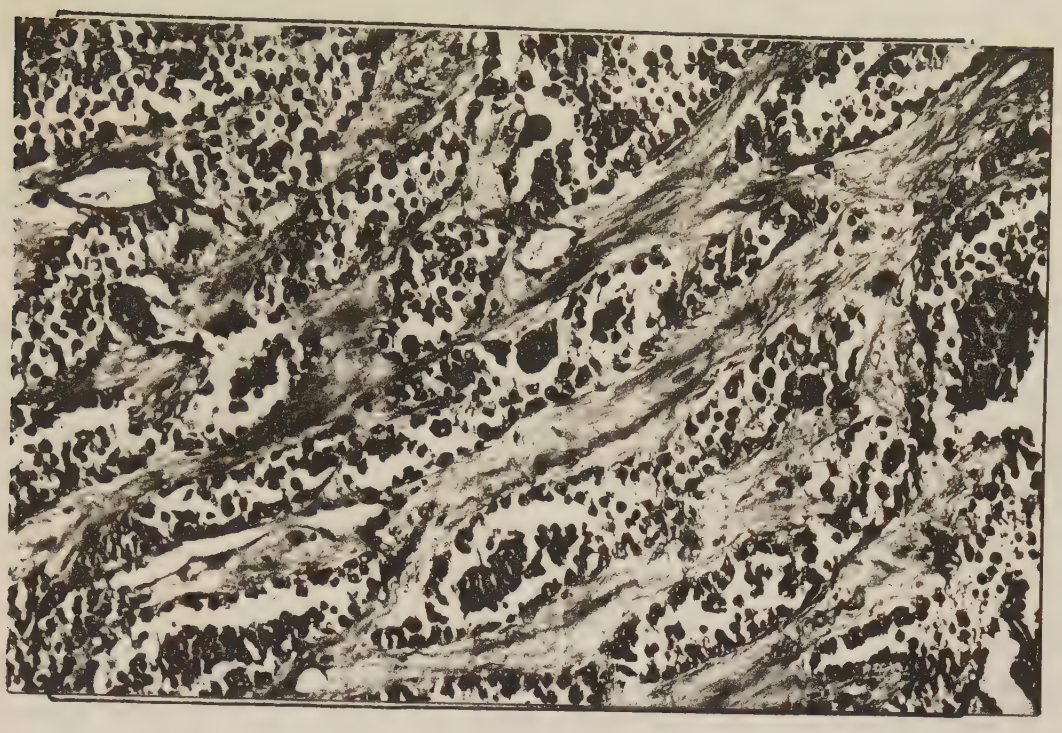

Figure n° 4 : Architecture générale du rhabdomyosarcome alvéolaire.

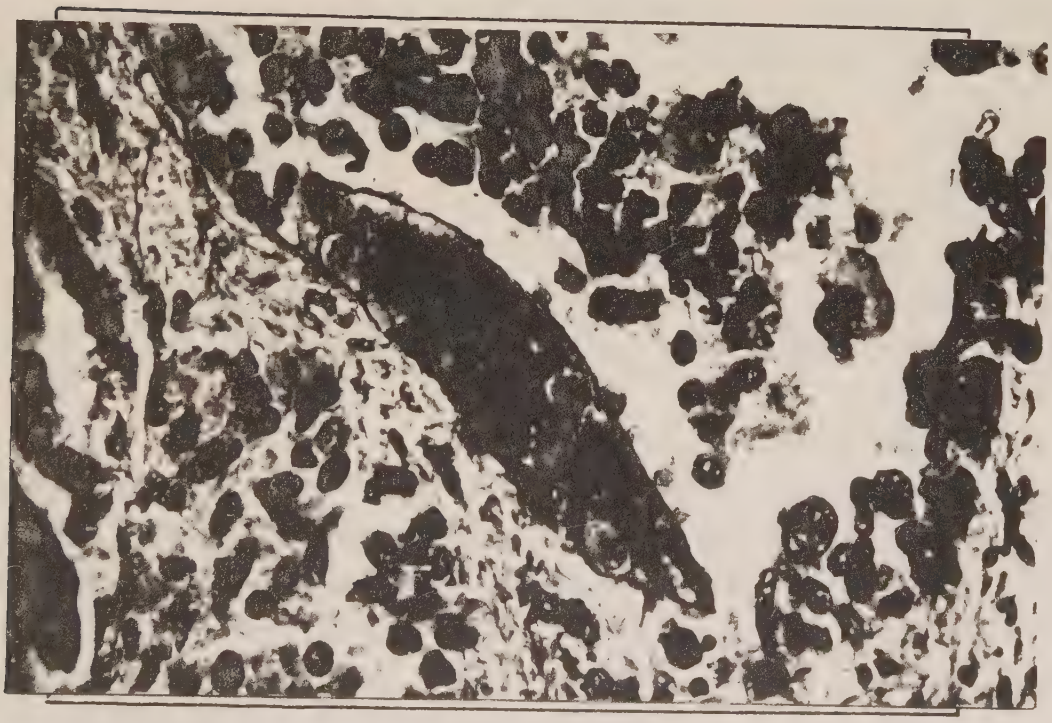

Figure n° 5 : Détail d'une alvéole.

- Les cellules géantes

Au milieu des petites cellules s'intercalent çà et là des cellules géantes multinuclées. Leur diamétre, le plus souvent compris entre 40 et 75 µ, peut atteindre 200 µ. Ces cellules,rondes ovalaires ou rubanées, contiennent un cytoplasme granuleux ou fibrillaire, franchement oxyphile. Les noyaux, 8 à 10, hyper-chromatiques, sont rangés en couronne à la périphérie du cytoplasme.

Ces éléments néoplasiques s'intercalent dans le revêtement cellulaire des cloisons fibreuses mais peuvent, comme les petites cellules, desquamer dans la lumière. Avant de se libérer dans cette dernière, ils ne sont fixés à la paroi que par un mince pédicule cytoplasmique parfois plus fin que les noyaux. Une telle cellule est appelée cellule "en raquette" ou "en comète".

Pour ENTERLINE, les cellules libres peuvent avoir, dans d'autres plans de coupe, une connection avec les travées fibro-conjonctives.

Des rhabdomyoblastes néoplasiques peuvent être présents mais rares. Leur cytoplasme, intensément oxyphile, granuleux, contient des fibrilles striées disposées à sa périphérie, mises en évidence après coloration par l'hématoxyline ferrique .

Les double striations sont mises en évidence principalement dans les rhabdomyoblastes rubanés ou en raquette situés au voisinage des travées fibreuses.Elles sont rares dans les rhabdomyoblastes ronds qui se trouvent au milieu des cellules flottantes ou au sein des portions tumorales les plus denses. RIOPELLE et THERIAULT insistent sur la difficulté d'interprétation de l'observation de telles fibres striées dans le rhabdomyosarcome alvéolaire. Celles-ci ne sont en effet souvent que des fibres dégénérées ou envahies par les cellules tumorales.

2. La zone d'invasion

Cette partie du néoplasme ne s'observe que dans une zone étroite de sa périphérie et ne se rencontre pas dans toutes les tumeurs. ENZINGER n'a mis en évidence cet aspect que 50% de ses observations. Le tissu tumoral est formé d'une infiltration de petites cellules rondes, mal différenciées, pauvres en cytoplasme, se disposant en minces travées mono-cellulaires ou en cordons grêles formés de deux ou trois assises d'éléments néoplasiques. Ces cellules injectent et dissocient les fibres musculaires mais ne les envahissent que rarement. Le plus souvent, ces fibres s'atrophient et s'autolysent. Les coulées tumorales envahissent également les vaisseaux sanguins et lymphatiques sous forme de petits embols néoplasiques.

3. Les remaniements éventuels

A l'inverse des autres sarcomes, ils sont peu importants et se réduisent à quelques plages de nécrose hémorragique prédominant dans la région centrale du néoplasme.

4. Les métastases

Au niveau des métastases la structure alvéolaire persiste et les cellules sont identiques à celles de la tumeur. Cependant, leur différenciation est souvent moins élaborée. Quelquefois la maturation peut être plus prononcée, conduisant à un polymorphisme cellulaire avec une proportion plus élevée d'éléments fortement oxyphiles et des structures filamenteuses ou fibrillaires plus nettes. Les auteurs canadiens insistent sur le fait que l'observation de véritables fibres musculaires striées n'a de valeur que dans les métastases.

III. DIAGNOSTIC HISTOLOGIQUE

L'attribut distinctif du rhabdomyosarcome alvéolaire est sans doute sa structure alvéolaire. Elle suffit à le distinguer des autres néoplasmes à cellules rondes avec lesquels il pourrait être confondu.

Un autre point distinctif est la tendance qu'ont les cellules néoplasiques à border les cloisons fibreuses des alvéoles.

Trois tendances propres au rhabdomyosarcome alvéolaire doivent être soulignées:

- Son potentiel purement rhabdopoïétique A aucun moment de son évolution ce sarcome ne présente une tendance à la différenciation en d'autres tissus de la série mésenchymateuse.
- Son absence de toute région mucoïde.
- Enfin, ce néoplasme reste conforme au type globo-cellulaire exception faite des rares fibres musculaires striées bien différenciées.

L'observation de ces cellules striées a son importance dans le diagnostic de rhabdomyosarcome alvéolaire. Le rhabdomyoblaste rond ou rubané, présentant une fibrillation, se rencontre dans 75% des tumeurs environ. Par contre, les striations transversales ne sont aperçues que dans un tiers des néoplasmes d'après l'étude d'ENZINGER. RIOPELLE et THERIAULT en ont observé dans 4 de leur 6 tumeurs, HORN et ENTERLINE six fois dans leur 8 cas. La recherche des striations peut faire appel à des techniques plus spécialisées que la coloration par l'hématoxiline ferrique des cellules striées, principalement à l'immunofluorescence et à la microscopie électronique.

L'immunofluorescence permet la mise en évidence de la myosine grâce à la technique décrite par HOLTZER et ses collaborateurs (24). L'utilisation d'anti-corps anti-myosine révèle la présence de myosine elle-même en relation avec la présence de stries transversales.

Cette technique a été utilisée plusieurs fois pour établir le diagnostic de rhabdomyosarcome alvéolaire par HIRAMOTO (22), JOHNSON (28) et PLUSS (40).

L'utilisation du microscope électronique pour le classement des tumeurs difficilement interprétable au microscope optique est mise en évidence par ROSAI et RODRIGUEZ en 1968 (45). Quelques études décrivent l'image électronique du rhabdomyosarcome alvéolaire telles celles de WILLIAMS (55) en 1968, de HORVAT (26) en 1970 et de HARMAN (20) en 1971. Ces descriptions insistent sur les formations fibrillaires contenues dans le myoblaste néoplasique qui vont de la simple présence de myofilaments disséminés dans le cytoplasme des cellules tumorales, à la présence de formations sarcomateuses typiques. Seule l'utilisation du microscope électronique a permis à SCHUSTER en 1972 , de porter le diagnostic correct pour deux tumeurs de la paupière en affirmant la présence de structures myofilamenteuses dans les cellules tumorales.

De toutes façons, l'observation de la double striation n'est pas indispensable pour porter le diagnostic de rhabdomyosarcome alvéolaire et les premiers auteurs insistent sur l'importance de l'association de la disposition alvéolaire, du caractère des cellules tumorales, de la tendance même faible à l'acidophilie de certains éléments tumoraux et de la tendance au polymorphisme cellulaire pour poser le diagnostic de rhabdomyosarcome alvéolaire.

En pratique, dans la majorité des cas, l'architecture typique du rhabdomyosarcome alvéolaire permet à un anatomo-pathologiste compétant de poser un diagnostic correct. Quelquefois cependant, le diagnostic peut être délicat. Dans ce cas, les données de l'immunofluorescence et de la microscopie électronique prouvent leur intérêt. Cette dernière éventualité n'étant pas prévisible, il faut donc penser à mettre un prélèvement de côté pour un éventuel recours à ces techniques dans un laboratoire spécialisé, bien que l'oubli de cette précaution peut être facilement réparé puisque les récidives ou les métastases ne manquent pratiquement jamais dans l'évolution de ce sarcome.

IV. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

La structure histologique du rhabdomyosarcome alvéolaire n'a pas toujours permis de poser un diagnostic précis ou a fait discuter de nombreux néoplasmes. Il est ainsi possible de relever dans la littérature un bon nombre de rhabdomyosarcomes alvéolaires ayant été confondus avec les tumeurs les plus diverses: adénocarcinome, synovialosarcome, hémangio-endothéliome, mésothéliome, sarcome réticulaire, neuroblastome, carcinome anaplasique,sarcome alvéolaire des parties molles, ou encore tumeur de Wilms, sarcome d'Ewing, sarcome neurogénique, fibrosarcome, mélanocarcinome, noevus gigantiforme, lymphosarcome, liposarcome,etc...

En fait, ces diagnostics ont été discutés le plus souvent avant ou quelques années seulement après la description princep de RIOPELLE et THERIAULT. Actuellement l'histologie du rhabdomyosarcome alvéolaire est bien connue et ne prête plus guère à confusion. Quelques tumeurs cependant peuvent encore être discutées, principalement le sarcome réticulaire, le sarcome alvéolaire des parties molles, le synovialosarcome, et le sarcome à cellules claires des tendons.

1. Le sarcome réticulaire

Il peut parfois prêter à confusion lorsque la biopsie n'intéresse que les zones d'extension du rhabdomyosarcome alvéolaire où le néoplasme est constitué de petites cellules arrondies se disposant en coulées au sein des faisceaux musculaires. Le caractère indifférencié de ces éléments, leur noyau clair évoquent alors les éléments réticulaires.

En fait, la biopsie emporte le plus souvent des fragments assez volumineux pour contenir également des portions de parenchyme alvéolaire permettant de poser facilement le diagnostic exact.

2. Le sarcome alvéolaire des parties molles

Son architecture alvéolaire peut être source d'erreurs.

En fait, sa structure uniforme endocrinienne ou organoïde, ses grandes cellules contenant un matériel cristallin P.A.S positif au sein d'un cytoplasme limité par un halo externe clair, permettent facilement de le différencier du rhabdomyosarcome alvéolaire.

3. Le synovialosarcome

Certains synovialosarcomes extra-articulaires développés à partir des bourses séreuses peuvent envahir le muscle et faire discuter un rhabdomyosarcome alvéolaire. Il se compose de cellules indifférenciées se disposant en plages denses, dissociées çà et là par des minces fentes ou des cavités papillaires. De telles tumeurs ne réalisent jamais de structure alvéolaire aussi nette que dans le rhabdomyosarcome alvéolaire et leur stroma fibreux n'apparait pas aussi abondant et aussi systématisé.

4. Le sarcome à cellules claires des tendons

Ce type de tumeur peut élaborer des formations alvéolaires avec présence çà et là de cellules géantes plurinucléées et peut donc être confondu,comme le signale mademoiselle LAMY (30) dans sa thèse lyonnaise, avec le rhabdomyosarcome alvéolaire. La distinction se fait sur l'aspect très clair et vacuolaire du cytoplasme des cellules du sarcome tendineux qui contraste avec l'hyperchromatisme des petites cellules du rhabdomyosarcome alvéolaire et sur la présence, dans ce dernier, de cellules géantes d'allure myoblastique.

Au terme de cette étude, il nous reste à envisager l'aperçu histogénique du rhabdomyosarcome alvéolaire.

V. APERCU HISTOGENIQUE

Le développement de la fibre musculaire striée a été décrit en 1953 par ADAMS, DENNY-BROWN et PEARSON (1). Chez l'embryon de 7 à 9 semaines, le myocyte est une petite cellule contenant peu de cytoplasme et possédant un noyau homogène, sphérique ou ovalaire, fortement coloré. A cette période, quelques cellules développent des

extensions cytoplasmiques bipolaires. Les noyaux de ces myocytes restent en position centrale et des myofibrilles apparaissent, suivies de la formation de striations transversales. Les cellules sont présentes dans les muscles des embryons de 10 semaines, mais ne sont pas prédominantes jusqu'à 14 semaines. La partie centrale du cytoplasme reste claire, sans formation fibrillaire, donnant à la cellule l'aspect d'un cylindre creux. Le nombre des myofibrilles augmente progressivement, remplissant la partie centrale du cytoplasme encore vide. Peu à peu, ces formations fibrillaires vont pousser les noyaux à la périphérie de la cellule, position qu'ils occupent dans le myoblaste mature. La structure cylindrique des cellules musculaires striées est encore présente chez l'embryon de 10 semaines. L'allongement des cellules apparaît vers la 12 ième semaine , et à 15 semaines, deux catégories de fibres musculaires sont rencontrées: les unes, grandes, possédent une striation transversale bien visible et des noyaux périphériques; les autres, petites, contiennent quelques myofibrilles et des noyaux centraux. A la 16 ième semaine, toutes les cellules ont des noyaux périphériques.

PATTON et HORN ont comparé la structure du rhabdomyosarcome alvéolaire à celle rencontrée lors du développement du muscle strié et soulignent la ressemblance existant entre ce sarcome et le muscle observé chez l'embryon de 10 à 12 semaines.

Ce point de vue est loin d'être partagé par tous les auteurs. MIKULOWSKI affirme qu'il n'existe aucune relation entre la structure alvéolaire du rhabdomyosarcome et les caractéristiques du muscle embryonnaire. Le septa peut, selon cet auteur, être induit par la tumeur ou résulter de la destruction des tissus locaux.

Les données enzymologiques tendent à prouver l'origine embryonnaire de ce sarcome. SCHAPIRA, MICHEAU et JUNIEN ont étudié deux rhabdomyosarcomes alvéolaires du point de vue enzymatique en comparant d'une part l'équipement enzymatique de ces sarcomes avec celui d'un muscle normal, et d'autre part la répartition des isozymes.

Les premiers résultats mettent en évidence une

tendance à la dédifférenciation de l'équipement enzymatique de ces sarcomes. Les enzymes les plus spécifiques ou les plus abondantes dans le muscle normal ne se retrouvent qu'à des taux nettement plus faibles dans le rhabdomyosarcome alvéolaire. Les enzymes étudiées les plus diminuées sont la créatinine kinase, la triose phosphate isomérase, l'aldolase et l'énolase.

Les résultats se rapportant à la seconde étude montrent une répartition anormale des isozymes. Celle-ci est comparable à la répartition de type embryonnaire pour les enzymes étudiées: créatinine kinase, aldolase et lactico-deshydrogénase.

Le type embryonnaire des enzymes et la dédifférenciation de l'équipement enzymatique des rhabdomyosarcomes alvéolaires peuvent être le reflet de l'origine embryonnaire de cette tumeur.

CHAPITRE V

A S P E C T S E V O L U T I F S

Dans cette partie, nous étudierons successivement la durée d'évolution avant le diagnostic, le mode d'extension du rhabdomyosarcome alvéolaire, la présence de métastases lors du diagnostic, l'évolution des récidives et les métastases.

I. DUREE D'EVOLUTION AVANT LE DIAGNOSTIC

Elle varie de 10 jours (SCHUSTER) à 5 ans (ENZINGER). La moyenne étant comprise entre 2,5 et 4 mois.

II. MODE D'EXTENSION

L'extension du rhabdomyosarcome alvéolaire se produit par les deux voies lymphatique et sanguine.

La propagation par voie lymphatique se fait de proche en proche aux différents groupes ganglionnaires contigus. Cependant, quelques observations montrent que ce schéma n'est pas toujours respecté. Les métastases ganglionnaires n'étant pas en continuité l'une de l'autre, RIOPELLE et THERIAULT admettent que l'extension au groupe le plus éloigné de la tumeur, est secondaire aux métastases viscérales, elles-mêmes produites par voie hématogéne.

III. METASTASES LORS DU DIAGNOSTIC

De nombreuses observations sont imprécises sur ce point. Aussi, nous nous bornerons à étudier le pourcentage de tumeurs isolées trouvées lors du diagnostic en nous servant des séries utilisables.

Le tableau ci-dessous rend compte des résultats obtenus.

	Tumeurs isolées	Autres tumeurs
Enzinger	58	52
Sutow	11	9
Jaffe	1	10
Holton	1	3
TOTAL	71	74

Il apparait donc que plus d'une tumeur sur deux se présente avec d'autres foyers lors du diagnostic.

IV. LES RECIDIVES

L'apparition de récidive est rapportée dans 30% des observations environ.

Elles se présentent sous la forme de nodules enchassés dans le muscle, soulevant la cicatrice. Dans quelques cas, elles peuvent être multilobées.

V. LES METASTASES

La constance des métastases et leur précocité d'apparition dans l'évolution de cette tumeur donne au rhabdomyosarcome alvéolaire un pronostic redoutable.

Elles surviennent quelques mois après le traitement mais peuvent être contemporaines au diagnostic comme nous l'avons vu, et même survenir avant l'apparition clinique de la tumeur principale. Nos deux observations en sont de bons exemples puisque, dans le premier cas il existe une adénopathie précessive et dans le second, des douleurs en rapport à une métastase osseuse au niveau d'un fémur. ENZINGER note que par cinq fois, la biopsie d'une adénopathie a

conduit à la détection de la tumeur primitive.

90% environ de ces néoplasmes présentent des foyers de dissémination lors de leur évolution et près de 50% les développent durant les trois premiers mois qui suivent le traitement chirurgical. Aussi de nombreux auteurs s'accordent à dire que leur rapidité de survenue doit être prise en considération lors du choix du traitement.

Cette évolution dramatique parait actuellement modifiée grâce aux nouvelles méthodes thérapeutiques puisque HOLTON dans une publication de 1973 ne peut noter qu'un seul malade présentant des métastases à 47 mois d'évolution, sur les quatre de sa série, les trois autres étant indemnes deux ans après le traitement.

Nous étudierons dans ce paragraphe les localisations métastatiques par ordre de fréquence décroissante en y incorporant les symptômes qu'elles peuvent entraîner.

Le tableau n° 5 récapitule les principales localisations métastatiques et leur fréquence.

1. Métastases ganglionnaires

L'atteinte du système lymphatique est très souvent mentionnée dans l'évolution de ce cancer et lors de l'autopsie, les adénopathies néoplasiques sont disséminées le plus souvent. Cette atteinte surprend puisque les sarcomes ont généralement peu tendance à coloniser les ganglions lymphatiques et semble donc particulière au rhabdomyosarcome alvéolaire.

Elles ont été relevées dans 86% des autopsies. Ce pourcentage montre bien l'affinité particulière de ce sarcome pour le système lymphatique.

Leur aspect n'a rien de particulier si ce n'est

Localisations	Nombre d'observations	Pourcentage
Adénopathies	72	87%
Poumons	53	64%
Os	44	52%
Pancréas	43	52%
Coeur	37	45%
Surrénales	29	35%
Organes génitaux	23	28%
Foie	21	25%
Reins	18	22%
Peau	12	14% ou 46%

Tableau n° 5 : Tableau récapitulatif des localisations métastatiques et de leur fréquence.

dans quelques cas, la présence d'un liquide grumeleux pouvant évoquer un liquide purulent. Cette particularité a bien été soulignée par RIOPELLE mais n'a pas été mentionnée par la suite. Il n'a jamais été signalé de tendance à l'ulcération.

Leur apparition est souvent concomitante à la découverte du néoplasme. Sur un total de 180 observations, 56% des tumeurs sont accompagnées de métastases lymphatiques lors du diagnostic. Ces adénopathies néoplasiques peuvent également survenir dans les semaines ou dans les mois qui suivent le traitement ou même apparaître, nous l'avons vu, de façon précessive.

2. Métastases pulmonaires

Les premiers auteurs ont insisté sur la faible fréquence de ces métastases. RIOPELLE et THERIAULT n'en ont compté que deux fois dans leur six observations. En fait, elles sont présentes dans 64% des cas de la littérature médicale et ce pourcentage ne surprend pas du fait du rôle de filtre joué par les poumons.

Les métastases atteignent également la plèvre suscitant la formation d'un épanchement pleural.

Il s'agit le plus souvent de métastases multiples conduisant vers une insuffisance respiratoire, mais il est possible de ne rencontrer qu'un nodule isolé ou, au contraire, un véritable bloc néoplasique de tout un lobe.

La présence d'une toux séche a quelquefois été signalée et notre malade en a présenté une au cours de l'évolution de sa maladie. Nous pensons qu'elle peut être attribuée aux localisations pleurales.

3. Métastases osseuses

Elles sont rencontrées dans 53% des observations, touchent de préférence les os plats et les os courts avec une affinité particulière pour le sternum, les côtes et les vertèbres. Les os longs sont peu atteints (observations de CABANNE et de PRATT).

Elles se traduisent par une symptomatologie variable parmi laquelle les douleurs occupent une part importante. Ces métastases peuvent se traduire par des syndromes neurologiques plus ou moins complexes: paraplégie (PERENNES), atteinte du VII et du VIII lors d'une localisation au niveau du rocher (DECIS).

Leur affinité pour la moëlle osseuse entraîne des perturbations hématologiques dont nous avons déjà exposé les principales caractéristiques.

La consistance de ces métastases, relevée par PERENNES, est identique à celle du sucre mouillé.

4. Métastases pancréatiques

Elles sont également fréquentes bien qu'inexpliquées. Elles sont retrouvées dans près de 52% des autopsies.

5. Métastases cardiaques

Les métastases cardiaques sont rencontrées assez souvent dans l'évolution du rhabdomyosarcome alvéolaire puisqu'elles sont présentes dans 44% des autopsies de malades décèdés de ce sarcome. Les trois tuniques du coeur sont également atteintes. Malgré cet envahissement, les signes de défaillance cardiaque n'apparaissent que rarement et l'électrocardiogramme est peu souvent perturbé. Les

signes se réduisent alors à l'apparition, en fin d'évolution, de troubles de la repolarisation.

Il faut souligner avec PRATT la fréquence de l'association envahissement médullaire et localisation cardiaque et, si les modifications électrocardiographiques ajoutées aux résultats de la radiographie thoracique ne permettent pas de poser le diagnostic de métastases cardiaques, l'association d'un envahissement médullaire et d'une modification du segment ST et de l'onde T, peut faire suspecter fortement l'atteinte des tissus cardiaques.

Notre malade montre une association semblable. L'envahissement de la moëlle osseuse est évident et l'électrocardiogramme pratiqué quelques jours avant le décès, montre un sus-décalage de ST et une inversion de l'onde T. Il faut signaler toutefois l'apparition d'une tachycardie paroxystique et l'existence d'une légère cardiomégalie ayant fait évoquer la métastase cardiaque chez ce malade.

Les radiographies thoraciques des malades porteurs de métastases cardiaques ne montre pas, en général, de signes particuliers.

6. Métastases surrénaliennes

Elles sont asymptomatiques et sont notées dans 35% des autopsies.

7. Métastases génitales

Cette localisation semble être distinctive du rhabdomyosarcome alvéolaire. Elles sont présentes dans 27% des observations et se rencontrent électivement au niveau des gonades. L'utérus, la verge et le vagin restent le plus souvent indemnes mais peuvent être également le siège de métastases comme le montrent les observations

de GOGUET, de MIKULOWSKI et de PRATT.

8. Métastases hépatiques

Paradoxalement, 25% seulement des autopsies les mettent en évidence malgré le rôle de filtre joué par le foie, au même titre que les poumons, et malgré la fréquence plus élevée des métastases hépatiques dans les autres sarcomes.

Elles n'ont pas de traduction fonctionnelle et se résument cliniquement à une hépatomégalie. La biologie est discrètement perturbée avec quelquefois augmentation des transaminases et de la bilirubine. Le taux de prothrombine est par contre souvent normal.

9. Métastases rénales

Elles sont notées dans 22% des observations et n'ont pas fait l'objet d'étude spéciale.

10. Métastases cutanées

Leur place mérite en fait d'être discutée car les 14% cités dans le tableau récapitulatif des localisations métastatiques est calculé sur 83 observations dans lesquelles sont incluses celles d'ENZINGER. Cet auteur ne fait mention d'aucune localisation métastatique cutanée lors des autopsies. Sur les 26 observations restantes, ces métastases existent 12 fois, soit dans 46% des cas, ce qui les place en fait en 5 ième position après les métastases lymphatiques, pulmonaires, osseuses et pancréatiques.

Cliniquement, elles se traduisent par des petits nodules fermes, enchassés dans le tissu sous-cutané mais peuvent

prendre l'aspect de vastes placards ulcérés comme le montre notre deuxième observation.

Ces nodules peuvent siéger à proximité de la tumeur primitive évoquant alors des nodules de perméation mais peuvent apparaître initialement à quelqu'endroit du corps avec une certaine prédilection pour la tête et le cuir chevelu. A ces quelques nodules initiaux fait suite une véritable efflorescence de nodules métastatiques cutanés

Les métastases cutanées ne donnent pas de symptomatologie fonctionnelle.

11. Les autres localisations métastatiques

Le rhabdomyosarcome alvéolaire peut donner de nombreuses autres métastases qui ne feront l'objet que d'une simple énumération du fait de leur faible fréquence. Il s'agit de l'estomac, du sein, de la prostate (cités deux fois chacun), de l'intestin, de l'oesophage, de la langue, de la rate, de la vessie ...

Le système nerveux central mérite une place à part. Il a été le siège de métastases dans 12 observations mais PORTEFIELD et ZIMMERMAN en rapportent 9 dûes à des rhabdomyosarcomes de l'orbite et DITO une dûe à une localisation à la tempe. Il s'agit en fait beaucoup plus d'extension que de métastase.

CHAPITRE VI

METHODES ET INDICATIONS THERAPEUTIQUES

Nous envisagerons tour à tour au long de cet exposé, les armes thérapeutiques, les modalités du traitement et les résultats obtenus.

I. LES ARMES THERAPEUTIQUES

Les différents moyens thérapeutiques ont été progressivement introduits dans le traitement du rhabdomyosarcome alvéolaire. Les premiers en date, la chirurgie et la radiothérapie furent utilisés dès 1956 par RIOPELLE et THERIAULT lors de la découverte de ce sarcome et restérent les seuls moyens de défense jusqu'en 1963. C'est à cette date que la chimiosensibilité de ce néoplasme fut reconnue avec les essais de SAAVEDRA du 5 F.U, de l'endoxan et du méthotrexate. En 1969, CABANNE et GUERRIN mentionnent pour la première fois l'utilisation de l'immunothérapie contre ce cancer redoutable.

1. La chirurgie

Diverses possibilités s'offrent au chirurgien face à cette tumeur.

a. L'énucléation.

La plus simple du point de vue technique chirurgicale, elle a souvent été employée devant ce néoplasme pseudo-encapsulé d'allure bénigne. Les résultats ont souvent été catastrophiques avec récidive locale à brève échéance.

b. L'exérése large.

Elle ne doit jamais rencontrer de tissu tumoral et de ce fait, doit emporter tout le muscle atteint, l'aponévrose, la peau et parfois le périoste si celui-ci est atteint. La réalisation

est parfois rendue difficile par la présence d'éléments vitaux: vaisseaux et nerfs. Les résultats sont également souvent décevants.

c. L'amputation et les autres grands gestes chirurgicaux furent rapidement employés devant l'inefficacité des deux premières méthodes et acceptés comme les moyens les plus logiques. Ces techniques très élaborées, désarticulation (RIOPELLE, ENTERLINE), hémipelvectomie (SAAVEDRA) sont souvent plus traumatisantes que curatrices malgré quelques exceptions.

d. Le curage ganglionnaire doit être associé aux techniques précédentes.

En fait, cette thérapeutique employée seule conduit RIOPELLE et THERIAULT à faire la réflexion suivante: " Toutes les interventions chirurgicales visant à l'exérèse du foyer primitif se soldent à brève échéance par un désastre."

2. La radiothérapie

La radiosensibilité du rhabdomyosarcome alvéolaire a bien été soulignée par les premiers auteurs. Les tumeurs sont extrêmement sensibles, disparaissent rapidement et sont comparables de ce fait, aux tumeurs d'Ewing mais se différencient nettement des rhabdomyosarcomes communs.

La radiothérapie conventionnelle est actuellement abandonnée au profit de la cobaltothérapie ou de l'utilisation de rayons de haute énergie. Les doses varient de 2300 à 6000 rads.

3. La chimiothérapie

" Elle mériterait d'être envisagée dans cette forme en raison de l'indifférenciation des cellules " (RIOPELLE). Malgré

cette remarque, ce n'est qu'en 1963, avec les essais de SAAVEDRA que la chimiosensibilité du néoplasme est reconnue. Sans grands détails, les auteurs mentionnent les services rendus par l'Endoxan et le 5 F.U utilisés par voie générale, de même que ceux obtenus par le Méthotrexate en injection intra-artérielle. Ils relatent en outre la disparition de localisations pulmonaires par association de 5 F.U et radiothérapie. En 1969 MIKULOWSKI ne remarque aucun effet particulier sur l'évolution d'un rhabdomyosarcome alvéolaire, avec un traitement associant radiothérapie et Endoxan. La même année, CABANNE et GUERRIN insistent sur les résultats obtenus par une poly-chimiothérapie sur les signes généraux et le volume des métastases. Ils proposent de ce fait, un traitement antimitotique associant plusieurs substances, poursuivi même en l'absence de métastase cliniquement décelable.

a. Les agents chimiques utilisés

- L'Endoxan ou cyclophosphamide a été utilisé selon des schémas différents

. 200 mg tous les 2 jours pendant 3 semaines par voie intra-veineuse.

. 2,5 mg/kg/j pendant 2 ans par voie orale.

. 300 mg/m2 par voie intra-veineuse.

- Le Méthotrexate. Cet antimétabolique anti-folique s'emploie à des doses de 10 mg/j par voie orale selon le schéma standard.

- L'Actinomycine D. Substance extraite des micro-organismes, elle est employée dans la plupart des observations se servant de la chimiothérapie. Ses modalités de prescription ne sont pas acceptées de façon unanime, et des schémas variables sont ainsi notés:

. 2 cures intra-veineuses de 5 jours séparées de 10 jours, de 0,5 mg/j.

. Une série de traitements de 5 à 8 jours

à la dose de 0,075 mg/kg/j par voie intra-veineuse, répétés tous les 3 mois, 5 fois de suite.

. 0,4 mg/m2 par voie intra-veineuse.

- L'Oncovin. Cette substance extraite de plantes est également utilisée dans le traitement chimiothérapique du rhabdomyosarcome alvéolaire. Les deux schémas relevés dans la littérature sont les suivants:

. 2 mg/m2 par semaine par voie intra-veineuse pendant 12 semaines.

. 1,5 mg/m2 intra-veineux.

b. Modalités d'application actuelles

Il semble actuellement que trois idées sont admises:

La nécessité d'une chimiothérapie même devant une forme cliniquement localisée. Elle résulte du fait que le rhabdomyosarcome alvéolaire présente des métastases très tôt dans son évolution. De nombreux auteurs soulignent cette tendance et le nombre des tumeurs découvertes avec d'autres localisations lors du diagnostic le prouvent.

La nécessité d'une polychimiothérapie associant en général trois agents différents.

Enfin, la nécessité d'un traitement de longue durée ne tenant pas compte des rémissions cliniques apparentes. Le rhabdomyosarcome alvéolaire posséde une forte tendance à récidiver ou à métastaser quelques mois après le traitement initial. HORN et ENTERLINE signalent que tous leurs malades meurent avec des métastases, et 75% d'entre eux dans la première année suivant le diagnostic et le traitement. Rappelons qu'ENZINGER mentionne 50% de métastases développées lors des trois premiers mois qui suivent le traitement.

4. L'immunothérapie

Nous n'avons retrouvé dans la littérature, qu'une

seule tentative de traitement immunitaire faite par CABANNE et GUERRIN en 1968. Elle consistait en administration intra-veineuse de Corynebacterium parvum et en injection sous-cutanée d'extraits tumoraux modifiés. Cette thérapeutique, associée à l'ablation de métastases ganglionnaires et à une radiothérapie, n'a pas eu d'effet particulier sur ce rhabdomyosarcome alvéolaire qui était en phase terminale et généralisée. Dans ces conditions, cette absence de résultat n'a pas surpris, les auteurs ont estimé que les possibilités d'un tel traitement auraient pu être différentes s'il avait pu être entrepris au cours d'une période de rémission clinique.

II. MODALITES DE TRAITEMENT

Il semble actuellement établi que le traitement du rhabdomyosarcome alvéolaire doit comporter d'office l'association ou l'emploi successif de tous les moyens à la disposition du thérapeute avec un traitement d'entretien ou de réinduction pendant plusieurs années. Ce fait généralement accepté, les modalités pratiques du traitement restent discutées. Aussi nous n'envisagerons que les grands principes de ces moyens et exposerons ensuite quelques schémas d'ensemble.

1. Principes généraux

- La chirurgie reste indispensable et procède à une résection complète de la tumeur si cela est possible.

- La radiothérapie, effectuée en phase pré ou post-opératoire, doit donner de fortes doses de l'ordre de 4000 à 6000 rads.

- La chimiothérapie comporte au minimum l'association de trois agents différents et doit être poursuivie pendant une longue période.

2. Schémas proposés dans la littérature

Seuls les plus récents schémas d'ensemble seront exposés.

a. Schéma thérapeutique proposé par DONALDSON

Il comporte l'association systématique de la chirurgie, de la radiothérapie et de la chimiothérapie.

La chirurgie et la radiothérapie relèvent des principes généraux déjà étudiés et ne comporte pas d'irradiation prophylactique.

La chimiothérapie associe

. Vincristine (Oncovin): 2 mg/m2 en intra-veineux par semaine pendant 12 semaines avec modification de la dose en fonction de la tolérance personnelle.

. Actinomycine D: 0,075 mg/kg en intra-veineux, sans dépasser 0,5 mg/j , pendant 5 à 8 jours et répété tous les trois mois, 5 fois de suite si la tolérance le permet.

. Cyclophosphamide (Endoxan): 2,5 mg/kg/j per os pendant 2 ans.

Les résultats ne sont pas donnés pour le rhabdomyosarcome alvéolaire en particulier mais les auteurs ne notent aucune différence de pronostic chez les malades présentant une forme alvéolaire (4/25).

b. Schéma proposé par HOLTON

Ce schéma utilise également les trois moyens thérapeutiques.

La chirurgie et la radiothérapie obéissent aux principes généraux.

La chimiothérapie comporte également les trois agents déjà cités mais tous donnés par voie intra-veineuse.

. Vincristine: 1,5 mg/m2

. Actinomycine D: 0,4 mg/m2.
. Cyclophosphamide: 300 mg/m2.

La durée du traitement est fonction des métastases. Un an pour les tumeurs isolées ou avec adénopathies régionales , deux ans pour les autres sarcomes.

Les résultats paraissent prometteurs: 4 rhabdomyosarcomes alvéolaires sont ainsi traités, et à la fin du traitement, les 4 malades sont encore en vie après une durée d'évolution comprise entre 22 et 47 mois.

c. Pour notre jeune malade la chimiothérapie comporte l'association:

. Endoxan intra-veineux: 200mg
. Méthotrexate per os: 5 mg/j
. et 2 cures d' Actinomycine D: 0,5 mg intra-veineux pendant 5 jours séparées par 10 jours.

La Bléomycine donnée en traitement d'entretien n'a pas empêché la reprise évolutive du rhabdomyosarcome alvéolaire.

3. Place de l'immunothérapie

Cette modalité thérapeutique ne semble pas avoir fait l'objet de nouvelle publication depuis la tentative de CABANNE et GUERRIN.

L'intérêt d'une immunothérapie active mérite cependant d'être discuté sous forme spécifique ou non, elle pourrait trouver sa place à la suite de la chimiothérapie ou en alternance avec elle. Ses possibilités théoriques apparaissent indiscutables, mais son emploi soulève encore trop de difficultés pour qu'une expérience clinique valable soit actuellement proposée.

III. RESULTATS

Le rhabdomyosarcome alvéolaire doit être considéré comme une tumeur de malignité extrême. Sur tous les cas cités dans la littérature, 2 seulement ont une survie supérieure à 5 ans, ce qui représente moins de 1% des observations.

Nous divisons arbitrairement cette étude en deux périodes correspondant à deux modalités thérapeutiques différentes, la première utilisant les différents moyens en fonction de chaque cas particulier, la seconde associant systématiquement la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie.

1. Les premiers résultats

Ils sont très décevants malgré la présence de quelques malades en survie au-delà de 2 ans.

En effet, ALBORES-SAAVEDRA donne un exemple de survie à 2,5 ans consécutive à un seul acte chirurgical. De même, MIKULOWSKI en 1969 signale pour la première fois une évolution de 4 ans obtenue par l'association chirurgie-radiothérapie. ENZINGER puis SCHUSTER et BELTER notent à leur tour, des évolutions de 13 et 14 ans, 4 ans et 3 ans avec la chirurgie associée ou non à la radiothérapie.

En fait, les résultats globaux sont loin d'approcher ces chiffres. A partir de la date du diagnostic, la durée moyenne d'évolution, calculée sur 172 observations ne s'élève qu'à 10,5 mois, les extrêmes allant de 1 mois à 14 ans. Ces faibles résultats sont en rapport avec la rapidité d'apparition des métastases lors de l'évolution de ce sarcome,puisqu'au moment du diagnostic plus d'une tumeur sur deux a dépassé le stade T1,et présente de ce fait des foyers secondaires. Dans la période post-thérapeutique, 90% des

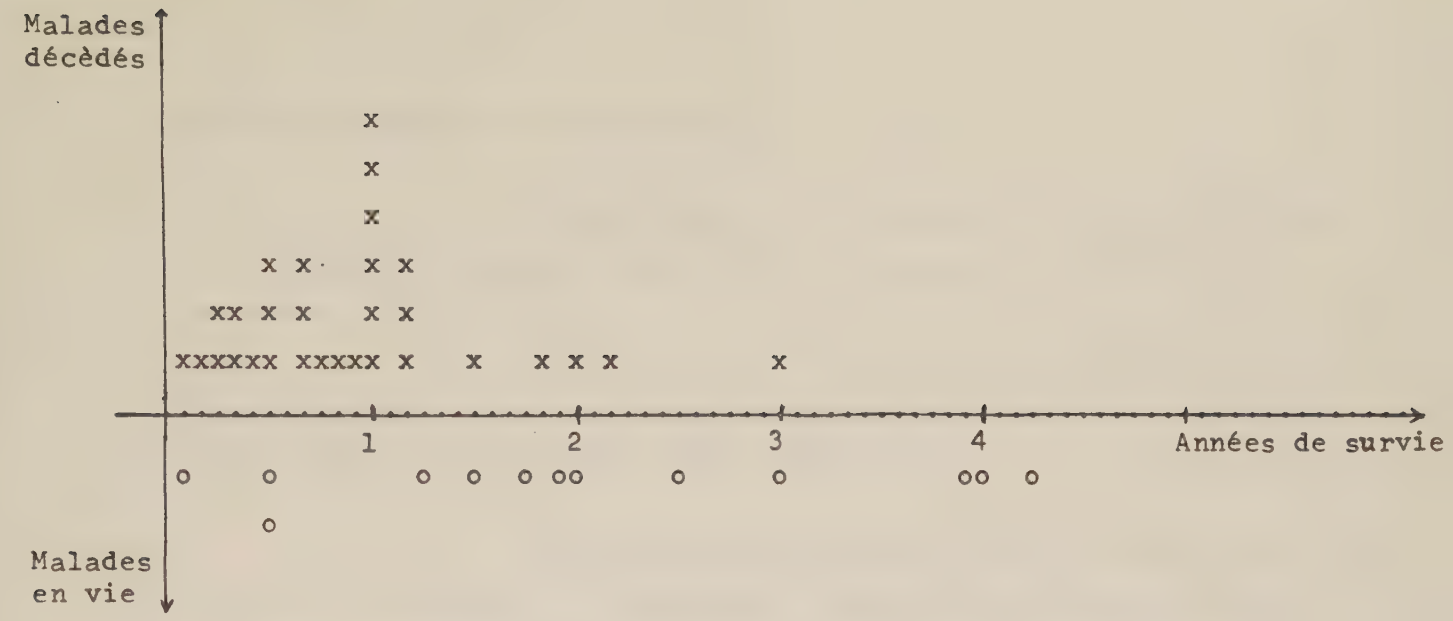

Tableau n° 6 : Répartition des durées de survie à partir du diagnostic, d'après 43 observations.

x = malade décèdé

o = malade en vie

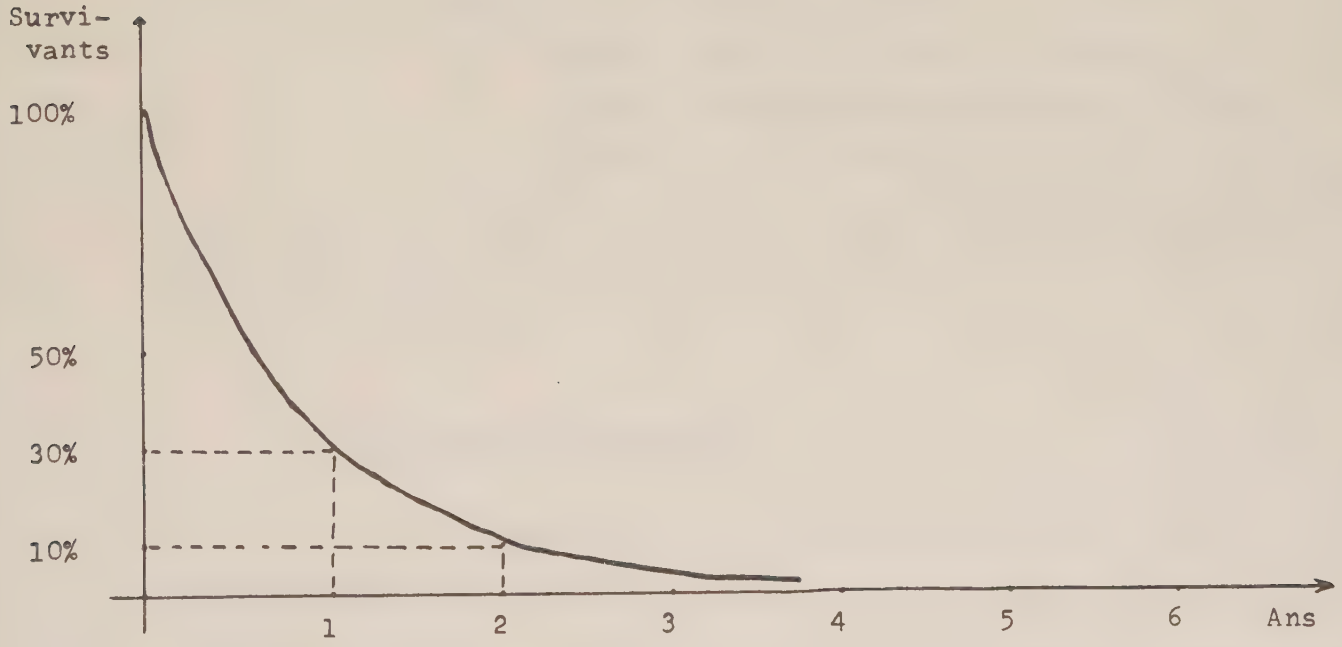

Schéma n° 7 : Pourcentage de survivants calculé d'après 131 observations, à dater du diagnostic.

malades présentent des métastases.

Le pourcentage de survivants à 1, 2 et 5 ans après le diagnostic, calculé d'après 131 observations, est représenté au schéma n° 7.

Après 1 an d'évolution, 30% des malades sont encore en vie. A deux ans, ils ne représentent que 11,5% et à 5 ans, 1,5% seulement des patients sont encore en vie.

Il ne semble pas exister, à quelques mois près en faveur des femmes, de différence pronostique en fonction du sexe.

La durée moyenne de survie varie en fonction du stade de la tumeur au moment du diagnostic et du traitement. ENZINGER présentant la plus mauvaise statistique en rapportant une moyenne de 8 mois 1/4, décompose ainsi ses résultats:

tumeur isolée : 11,5 mois de survie,
tumeur plus adénopathie régionale : 6 mois,
tumeur plus métastases généralisées : 4 mois.

De même, SUTOW note cette différence avec 27 mois de survie pour les malades présentant une tumeur isolée et 14 mois pour les autres patients.

2. Les résultats actuels

La mise au point du traitement semble modifier ce sombre schéma évolutif.

Comme nous venons de le voir, SUTOW en 1970 obtient en moyenne 21 mois de rémission sur un groupe de 20 rhabdomyosarcomes alvéolaires et 27 mois pour les tumeurs au stade T1. 36% des malades porteurs de ce sarcome isolé sont en vie à 5 ans d'évolution.

De même, DONALDSON en 1973 ne trouve aucune différence pronostique entre les rhabdomyosarcomes alvéolaires et les autres.

Cet auteur obtient 74% de survie de 2 à 6 ans avec un traitement systématique associant la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie. Les malades porteurs de tumeurs isolées lors du traitement sont tous en vie au delà de 2 ans d'évolution.

Enfin HOLTON, la même année, publie une étude sur le traitement des rhabdomyosarcomes de l'enfant dans laquelle sont inclus 4 rhabdomyosarcomes alvéolaires. Les résultats semblent assez surprenants puisque les 4 enfants survivent à 21, 23,24 et 47 mois. Seul le dernier présente des métastases.

C O N C L U S I O N S

Deux rhabdomyosarcomes alvéolaires de RIOPELLE et THERIAULT traités au Centre Georges-François LECLERC et au Centre Hospitalier Régional de DIJON, nous ont incité à esquisser leur tableau anatomo-clinique et à entrevoir les possibilités thérapeutiques pouvant leur être opposées,à l'aide de quelques cas trouvés dans la littérature médicale.

Du point de vue étiologique, ce sarcome, malgré tout peu fréquent, se rencontre à tous les âges de la vie mais touche de préférence l'enfant, l'adolescent et l'adulte jeune avec une légère prédilection pour le sexe masculin.

Le rhabdomyosarcome alvéolaire se développe volontier au niveau des membres supérieurs, de la tête, du périnée et des cuisses.

L'examen clinique comme les examens complémentaires ne permettent pas de poser son diagnostic. Le rhabdomyosarcome alvéolaire apparait le plus souvent comme une tumeur bien délimitée, ferme, enchassée dans les masses musculaires mais peut aussi se présenter sous l'aspect d'une infiltration néoplasique diffuse. Il est quelquefois confondu avec un hématome, un abcès, ou une tumeur vasculaire.

L'examen anatomo-pathologique est, en fait, le seul moyen permettant de poser le diagnostic exact devant l'architecture caractéristique de cette tumeur. Elle est faite de logettes tapissées de petites cellules rondes, indifférenciées, et çà et là, de cellules géantes d'allure myoblastique. Dans quelques cas l'aspect peut faire discuter un réticulosarcome, un sarcome alvéolaire des parties molles, un synovialosarcome ou un sarcome à cellules claires des tendons.

Sous l'angle évolutif, le rhabdomyosarcome alvéolaire fait preuve d'une malignité extrême du fait de sa tendance à donner des métastases très tôt dans son évolution. Il affecte alors

particulièrement les ganglions lymphatiques, les poumons, les os, le pancréas, le coeur et la peau.

Toutes les armes thérapeutiques doivent être mobilisées pour le traitement du rhabdomyosarcome alvéolaire. Ce traitement doit comporter une chirurgie d'exérèse, une radiothérapie à haute dose et une polychimiothérapie de longue durée. L'immunothérapie peut trouver une place en période de rémission clinique.

Malgré tout, les résultats témoignent de la très haute malignité du rhabdomyosarcome alvéolaire. La durée moyenne de survie avoisine 11 mois mais le traitement combiné semble obtenir des résultats prometteurs.

Le président de la thèse :

VU et permis d'imprimer

DIJON, le 16 décembre 1975

Le Doyen,

J.B. BOUHEY

" La chimiothérapie mériterait d'être envisagée dans cette forme de néoplasme en raison de l'indifférenciation des cellules. "

RIOPELLE et THERIAULT

B I B L I O G R A P H I E

1- ADAMS RD, DENNY-BROWN D, PEARSON CM.
Diseases of muscle
New-York, 1953, Paul B., Hoeber, Inc. pp. 3-9

2- ALBORES-SAAVEDRA JA, MARTIN RG, SMITH JL.
Rhabdomyosarcoma: a study of 35 cases.
Ann. Surg., 157, 186-197, 1963.

3- AURIOL M, CESARI J.
Rhabdomyosarcomes immatures " rhabdopoïétiques ".
Bull. Ass. franc. Cancer, 47, 33-54, 1960.

4- BAILEY BJ,-
Rhabdomyosarcoma of the maxillary sinus.
Trans. Am. Acad. Ophtalmol. Otolaryngol., 76, 1375-7, 1972.

5- BELTER LF, -
Alveolar rhabdomyosarcoma: with long term survival
South Med. J., 66, 1350, 1973

6- BURGESS SM.
Malignant rhabdomyosarcoma with multiples metastases.
J. Med. Research , 24, 444-447, 1914.

7- CABANNE F. et GUERRIN J.
Rhabdomyosarcome alvéolaire de Riopelle et Theriault. Brève revue d'ensemble à propos d'une observation.
Bulletin du Cancer, 56, 187-196, 1969.

8- CAPPEL DF, and MONTGOMERY GL.
On rhabdomyosarcoma and Myoblastoma.
J. Path. Bact., 44, 517-548, 1937

9- CORDARO S, -
On alveolar rhabdomyosarcoma of the small intestine.
Riv. Anat. Patol. Oncol., 35, 345-65, 1969

10- DECIS F.
Rhabdomyosarcome.
Thèse Medecine 1972. Ca. 65

11- DELARUE J, CHOMETTE G.
Sarcome rhabdopoïétique de structure alvéolaire.
Ann. Anat. Path., 5, 291-305, 1960

12- DITO WR, WASHINGTON DE , BATSAKIS JG.
Rhabdomyosarcoma of the head and neck. An appraisal of the behavior in 170 cases.
Arch. Surg., 84, 582-588, 1962

13- DONALDSON SS, -
Rhabdomyosarcoma of the head and neck in children. Combination treatment by surgery, irradiation and chemotherapy.
Cancer , 31, 26-35, 1973

14- EHRLICH FE, HASS JE, KIESEWETTER WB.
Rhabdomyosarcoma in infants and children: Factors affecting long-term survival.
J. Pediat. Surg., 6, 571-577, 1971

15- ENTERLINE HT, and HORN HCJ.
Alveolar rhabdomyosarcoma. A distinctive tumour type.
Amer. J. Clin. Path., 29, 336-366, 1958

16- ENZINGER FM and SHIRAKI M.
Alveolar rhabdomyosarcoma. An analysis of 110 cases.
Cancer, 24, 18-31, 1969

17- EWING J.
Neoplastie Diseases. A treaty on tumors W.B., Saunders et Co. 1940

18- FEROLDI J, -
2 cases of alveolar rhabdomyosarcoma of striated muscle.
Arch. Anat. Pathol., 19, 77-80, 1971

19- GOGUET A, LAGARDE C, MOLLARET L, GUENNEC J.
Rhabdomyosarcome alvéolaire. Etude d'une observation.
Bull. Ass. franç. Cancer, 59, 434-441, 1962

20- HARMAN JW, McCABE, DEVITT.
Alveolar rhabdomyosarcoma: A case report with electron microscopic finding.
Irish. J. Med. Sci., 140, 505, 1971

21- HERZOG G.
Handbuch des Speziellen Pathologischen Anatomie und Histologie, IX, 5, pp 368
Spezielle Pathologie des Skelets und seiner Teiler, Springer, Verlag, Berlin, 1944

22- HIRAMOTO R, -
Immunochemical differenciation of rhabdomyosarcomas.
Cancer, 21, 383, 1961

23- HOLTON CP.
Extended combination therapy of childhood rhabdomyosarcoma.
Cancer, 32, 1310-6, 1973

24- HOLTZER R, MARSHALL JM, FINCK R.
An analysis of myogenesis by the use of fluorescent antimyosin.
J. biophys. and biochem. Cytol.,3, 705, 1957

25- HORN RC, ENTERLINE HT.
Rhabdomyosarcoma: a clinicopathological study and classification of 39 cases.
Cancer, 11, 181-199, 1958

26- HORVAT BL, CAINE M, FISHER ER.
The ultrastructure of rhabdomyosarcoma.
Amer. J. Clin. Path., 53, 555, 1970

27- JAFFE N, -
Rhabdomyosarcoma in children. Improved Outlook with a Multidisciplinary Approach.
Am. J. Surg., 125, 482-487, 1973.

28- JOHNSON W, JURAND J, HIRAMOTO R.
Immunohistologic studies of tumor containing myosin.
Amer. J. Path., 47, 1139, 1965.

29- KAHN LB.
Rhabdomyosarcoma.
S. Afr. J. Surg., 10, 54-55, 1972.

30- LAMY ML.
Tumeurs des tendons et des aponévroses le sarcome à cellules claires des tendons.
Thèse Medecine de Lyon. n° 116, 1967.

31- LAVNIKOVA GA, -
Alveolar rhabdomyosarcoma.
Arkh. Patol., 33, 17-21, 1971.

32- MAKISHIMA K, -
Alveomar rhabdomyosarcoma of the ethmoid sinus.
Laryngoscope, 85, (2), 400-410, 1975.

33- MALEK T, PILCH J, KOZLOWKI K und DEPOWSKI M.
Rhabdomyosarcoma alveolare der Niere bei einem 20 Monate alten Kind.
Z. Urol. Nephrol.,64, 145-149, 1971.

34- MASSON P.
Histologie des tumeurs humaines.
1 vol. 1214 P. MALOINE Ed. PARIS 1968, 2 ième édition.

35- MAYENBURG H.
Die quergestreifte Muskulatur; Handbuch des Speziellen Pathologischen Anatomie und Histologie; heransgeg von Henke-Lubarsch, Bd IX/1; S. 229, 1929.

36- MIKULOWSKI P, BERGE T.
Alveolar rhabdomyosarcoma.
Acta path. microbiol. scandinav., 75, 282-290, 1969.

37- MONTPELLIER J.
Les rhabdomyosarcomes. Caractères généraux et variétés anatomocliniques.
Bull. du Cancer, 18, 538-602, 1929.

38- PATTON RB, HORN RC.
Rhabdomyosarcoma: clinical and pathological feature and comparaison with human foetal and embryonal skeletal muscle.
Surgery, 52, 572-584, 1962.

39- PERENNES F.
Rhabdomyosarcomes chez l'adulte.
Thèse Medecine, 28, Bre, 1973.

40- PLUSS HJ, JOHNSON WW.
Immunohistochemische Untersuchunger auf Myosin in Malignomen des Kinddesalters.
Schweiz. med. Wschr., 98, 1668, 1968.

41- PORTEFIELD JF, ZIMMERMAN LE.
Rhabdomyosarcoma of the orbit: A clinico-pathologic study of 55 cases.
Virchow. Arch. (Path Anat.), 335, 329-334, 1962.

42- POTENZA AD, WINSLOW DJ.
Rhabdomyosarcoma of the hand.
J. Bone Joint. Surg. Amer., 43, 700-708, 1961.

43- PRATT CB, DUGGER DL, JOHNSON WW and AINGER LE.
Metastatic involvement of the heart in childhood rhabdomyosarcoma.
Cancer, 31, 1492-7, 1973.

44- RIOPELLE JL, THERIAULT JP.
Sous une forme méconnue de sarcome des parties molles: le rhabdomyosarcome alvéolaire.
Ann. anat. path., I, 88-111, 1956.

45- ROSAI J, RODRIGUEZ HA.
Application of electron microscopy to the differential diagnosis of tumours.
Amer. J. Path., 50, 555, 1968.

46- RUIZ MV, PERTEGAZ JV, LLOMBART A.
Los caracters clinicas y anatomopatologicas de los sarcomas rhabdopoyeticos alveolares.
Cated. Histol. Anat. pat., 3, 4-14, 1963.

47- SCHAPIRA F, MICHEAU C, JUNIEN C.
Foetal enzyme pattern of two alveolar rhabdomyosarcomas.
Rev. Eur. Etud. Clin. Biol., 17, 896-9, 1972.

48- SCHUSTER SAD, FERGUSON EC, MARCHALL RB.
Alveolar rhabdomyosarcoma of the eyelid. Diagnosis by electron microscopy.
Arch. Ophthal., 87, 646-651, 1972.

49- STOUT AP.
Rhabdomyosarcoma of skeletal muscles.
Ann. Surg., 123, 447-472, 1946.

50- STULZ E, DISS A, FONTAINE R.
Myosarcome de l'avant-bras d'origine musculaire.
Bull. et Mem. soc. Anat., 20, 429, 1923.

51- SUTOW WW, SULIVAN MD, RIED HL, TAYLOR HG,GRIFFITH KM.
Prognosis in childhood rhabdomyosarcoma.
Cancer, 25, 1384-90, 1970.

52- TISON V, PAOLUCCI G, ROSITO P.
Su di caso di rabdomiosarcoma alveolare del capo.
Arch. Ital. Anat. Istol. Patol., 42, 393-408, 1969.

53- VIRY B.
Contribution à l'étude du rhabdomyosarcome alvéolaire du muscle strié.
Mémoire d'anatomie pathologique. Dijon. Non publié. 1969.

54- WARNER TF, KELLY M.

Unusual ultrastructural features in alveolar rhabdomyosarcoma.
Ir. J. Med. Sci., 143, 220-226, 1974.

55- WILLIAMS AO, MARTISON FD, ALLI AF.

Rhabdomyosarcoma of upper respiratory tract in Ibadan, Nigeria.
Brit. J. Cancer, 22, 12, 1968.

56- WILLIS RA.

Pathology of tumours.
Butterworth et Co. Ltd, London, 1953.

TABLE DES MATIERES

	PAGES
INTRODUCTION	1
HISTORIQUE	3
PRESENTATION DES OBSERVATIONS	9
ETUDE CLINIQUE	29
Aspects étiologiques	30
Localisation	35
Clinique	38
Examens complémentaires	42
ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE	46
Macroscopie	47
Microscopie	48
Diagnostic histologique	54
Diagnostic différentiel	56
Aperçu histogénique	57
ASPECTS EVOLUTIFS	60
Durée d'évolution avant le diagnostic	61
Mode d'extension	61
Métastases lors du diagnostic	61
Les récidives	62
Les métastases	62
METHODES ET INDICATIONS THERAPEUTIQUES	70
Les armes thérapeutiques	71
Modalités de traitement	75
Résultats	78
CONCLUSIONS	82
BIBLIOGRAPHIE	86
TABLE DES MATIERES	94